

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia con
cataplejía: estudio de casos y controles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pablo Medrano Martínez

DIRECTORAS

María José Ramos Platón
Rosa Peraíta Adrados

Madrid
Ed. electrónica 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN LA
NARCOLEPSIA CON CATAPLEJIA. ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES.**

Pablo Medrano Martínez

Bajo la dirección de las doctoras:

María José Ramos Platón

Rosa Peraita Adrados

2019

*“Cuán bendecidas son algunas personas,
que en sus vidas no tienen miedos, ni temores;
para quien el sueño es una bendición que llega todas las noches
y no trae nada más que dulces sueños”*

Brand Stoker

A mi hermano, José Manuel

A mis padres

Agradecimientos

Primero quiero agradecer a mis directoras de tesis, M.^a José Ramos Platón y Rosa Peraita Adrados, sin vuestros consejos y enseñanzas nunca habría llegado a finalizar este trabajo. A ambas os agradezco todo el tiempo que me habéis dedicado y la paciencia que habéis tenido conmigo.

También quiero agradecer a M.^a José Domínguez haberme acogido tan bien en la Unidad, su ayuda desinteresada y su apoyo. No te haces una idea de cuanto me has facilitado el trabajo, muchas gracias. A José María y Ángel por su asesoramiento en cuestiones estadísticas. Tampoco quiero olvidarme de todos los participantes que se prestaron de forma desinteresada a colaborar en este estudio, gracias a vosotros ahora conocemos un poco más esta enfermedad.

A Luis, por todas las horas y horas que has dedicado en ayudarme. Has sido un apoyo constante durante estos años y me has llevado a trabajar mucho más duro.

A mis amigos de siempre, a Luis, Julio, Manuel, Borja, Fernando, a los que han ido apareciendo y al grupo de los cafés, porque cada uno de vosotros me ha apoyado a su manera. A Miguel Besteiro, que también se ha ganado aparecer en estas líneas. Sin todos vosotros habría terminado el doctorado mucho antes, pero no habría disfrutado tanto de estos años. A Julio, Luis y Pilar, porque hacer todo este trabajo acompañado siempre es más llevadero.

A Feli, por tus comentarios, apuntes, sugerencias y correcciones, tanto durante la tesis como durante toda la carrera. Porque siempre has sabido motivarme a ir un poco más lejos, gracias.

A toda mi extensa y genial familia, a Charo, Pepe, Lucía, Pepe, Marí, Jorge, Amelia, José Ignacio, Pedro, Ricardo, Mónica, Paula, María, Dani, Antonio, David y Javier. Y al pequeño Mateo.

A mi tío Pepe, estoy seguro de que estarías muy orgullo de mí.

A mi hermano José Manuel y a Inge, gracias por estar dispuestos a ayudarme con esas “pequeñas cuestiones técnicas” a cualquier hora y en cualquier momento.

Por último, si alguien se merece aparecer en estas líneas son mis padres, por su paciencia y comprensión, por su apoyo y su ánimo. Gracias.

“Another quest will start from here”

Índice

Índice.....	VIII
Índice de figuras.....	XII
Índice de tablas	XIII
Abreviaturas.....	XV
Resumen/Abstract	XVII
Capítulo 1: Narcolepsia con cataplejía	1
1.1 Breve introducción histórica al estudio de la narcolepsia.....	2
1.2 Epidemiología: Prevalencia e incidencia de la narcolepsia con cataplejía	3
1.2.1 Repercusión socioeconómica de la narcolepsia con cataplejía	5
1.3 Fisiopatología de la narcolepsia con cataplejía.....	6
1.4 Etiología de la narcolepsia con cataplejía	10
1.4.1 Factores genéticos e inmunológicos.....	11
1.4.2 Factores ambientales	13
1.5 Sintomatología, diagnóstico y tratamiento de la narcolepsia con cataplejía	15
1.5.1 Síntomas cardinales de la narcolepsia con cataplejía.....	16
1.5.2 Síntomas accesorios de la narcolepsia con cataplejía	17
1.5.3 Criterios diagnósticos de la narcolepsia con cataplejía	20
1.5.4 Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía	21
Capítulo 2: Alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia con cataplejía	23

2.1 Breve introducción al estudio de las alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia	24
2.2 Alteraciones cognitivas objetivas	24
2.2.1 Velocidad de procesamiento de la información y atención.....	25
2.2.2 Aprendizaje y memoria	32
2.2.3 Memoria operativa	36
2.2.4 Funciones ejecutivas	38
2.2.5 Comparación entre las alteraciones cognitivas descritas en diferentes hipersomnias.....	45
2.2.6 Influencia del tratamiento farmacológico en el rendimiento cognitivo de la narcolepsia con cataplejía.....	47
2.3 Alteraciones cognitivas subjetivas	48
2.4 Alteraciones emocionales en la narcolepsia con cataplejía: Comorbilidad con trastornos depresivos y de ansiedad.....	51
2.4.1 Sintomatología depresiva en la narcolepsia con cataplejía	52
2.4.2 Sintomatología ansiosa en la narcolepsia con cataplejía.....	54
2.5 Estudios de neuroimagen en la narcolepsia con cataplejía	55
Capítulo 3: Hipótesis y Objetivos.....	59
3.1 Marco teórico e hipótesis	60
3.2 Objetivos	61
Capítulo 4: Material y métodos	63
4.1 Sujetos.....	64

4.2 Procedimiento	65
4.3 Medidas: Entrevista, cuestionarios y test neuropsicológicos.....	67
4.3.1 Entrevista.....	67
4.3.2 Cuestionarios.....	68
4.3.3 Evaluación neuropsicológica.....	69
4.3.4 Evaluación de la atención sostenida mediante pruebas por ordenador	76
4.4 Análisis estadístico.....	78
Capítulo 5: Resultados	83
5.1 Datos sociodemográficos	84
5.2 Datos clínicos: sintomatología y tratamiento.....	85
5.3 Evaluación de sintomatología depresiva y ansiosa	87
5.4 Evaluación neuropsicológica	88
5.4.1 Velocidad de procesamiento	88
5.4.2 Atención sostenida	89
5.4.3 Atención selectiva	96
5.4.4 Atención alternante	96
5.4.5 Memoria operativa	96
5.4.6 Funciones ejecutivas	98
5.5 Resultados de los análisis de covarianza y regresión logística	99
5.5.1 Análisis multivariante en las tareas de tiempo de reacción.....	100
5.5.2 Análisis multivariante en las pruebas neuropsicológicas	101
5.6 Resultados en el grupo experimental	103

5.6.1 Años de evolución y gravedad de la sintomatología.....	103
5.6.2 Influencia de la toma de medicación.....	104
Capítulo 6: Discusión.....	105
6.1 Resultados sociodemográficos.....	106
6.2 Sintomatología depresiva y ansiedad.....	107
6.3 Evaluación neuropsicológica	109
6.3.1 Velocidad de procesamiento	110
6.3.2 Atención	111
6.3.3 Memoria operativa	116
6.3.4 Funciones ejecutivas	117
6.3.5 Procesos cognitivos deficitarios en la narcolepsia con cataplejía	121
6.4 Sintomatología de la narcolepsia	122
6.5 Limitaciones del estudio	123
Capítulo 7: Conclusiones.....	125
Referencias bibliográficas.....	129
Anexos.....	163
Anexo 1: Criterios diagnósticos episodio depresivo mayor (DSM-IV-TR)	164
Anexo 2: Hoja de respuestas del test del zoo y de la búsqueda de la llave	166
Anexo 3: Instrucciones de las tareas de tiempo de reacción.....	168
Anexo 4: Tareas de tiempo de reacción. Análisis descriptivo	169
Anexo 5: Histograma de las puntuaciones del test del zoo.....	172

Índice de figuras

Figura 1.1 Principales proyecciones del sistema hipocretinérgico en el sistema nervioso central	7
Figura 1.2 Modelo sobre la etiología de la narcolepsia con cataplejía.....	11
Figura 4.1 <i>Trail Making Test</i> . Ejemplo de realización de la prueba	70
Figura 4.2 Ejemplo de las láminas del test de Stroop.....	72
Figura 4.3 Ejemplo de la prueba TRS	77
Figura 4.4 Ejemplo de la posición en la aparición de los estímulos diana	77
Figura 4.5 Ejemplo del orden de presentación de la tarea TRC	77
Figura 5.1 Distribución de los porcentajes de ocupación laboral en ambos grupos.....	85
Figura 5.2 Aciertos por minuto en la tarea de TRS	90
Figura 5.3 Omisiones, falsos positivos y tiempo de reacción medio ante la aparición del estímulo diana por minuto en la tarea TRS	91
Figura 5.4 Aciertos por minuto en la tarea de TRM.....	92
Figura 5.5 Omisiones y falsos positivos por minutos en la tarea de TRM.....	92
Figura 5.6 Tiempo de reacción ante el estímulo diana en la tarea TRM.....	93
Figura 5.7 Aciertos en la tarea de TRC	94
Figura 5.8 Omisiones por minuto en la tarea de TRC	94
Figura 5.9 Falsos positivos y tiempo de reacción ante la aparición del estímulo diana .	95
Figura 5.10 Aciertos por minuto en las tareas TRS, TRM y TRC en el grupo de narcolepsia con cataplejía.....	95

Índice de tablas

Tabla 1.1 Criterios diagnósticos de la narcolepsia tipo I según la ICSD-3	20
Tabla 2.1 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de velocidad de procesamiento de la información	26
Tabla 2.2 Modelo clínico de Sohlberg y Mateer (1987, 2001).....	28
Tabla 2.3 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de atención.....	29
Tabla 2.4 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de memoria operativa	38
Tabla 2.5 Componentes de las funciones ejecutivas	39
Tabla 2.6 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de funciones ejecutivas.....	43
Tabla 2.7 Frecuencia de los principales trastornos psiquiátricos	51
Tabla 4.1 Escala de severidad de la cataplejía.....	67
Tabla 4.2 Funciones cognitivas y pruebas estandarizadas utilizadas	70
Tabla 5.1 Datos sociodemográficos.....	84
Tabla 5.2 Sintomatología de la narcolepsia con cataplejía.....	86
Tabla 5.3 Cuestionarios de ansiedad y depresión.....	88
Tabla 5.4 Puntuaciones en VPI.....	88
Tabla 5.5 Resultados en tareas de atención sostenida	89
Tabla 5.6 Aciertos por minuto en TRM	92
Tabla 5.7 Omisiones por minuto en TRM.....	92
Tabla 5.8 Aciertos por minuto en TRC	94
Tabla 5.9 Resultados en la capacidad de alternar la atención	96
Tabla 5.10 Resultados en los procesos de memoria operativa	97

Tabla 5.11 Resultados en los índices generales de memoria operativa.....	97
Tabla 5.12 Resultados en fluidez verbal fonológica y semántica.....	98
Tabla 5.13 Resultados en planificación y solución de problemas	99
Tabla 5.14 Resultados en fluidez controlando la influencia de la VPI.....	100
Tabla 5.15 Regresión logística para los aciertos en las tareas de TR	101
Tabla 5.16 Regresión logística para los procesos alterados	102

Abreviaturas

ANCOVA:	Análisis de la covarianza
ANOVA:	Análisis de la varianza
AVLT:	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey
BADS:	Batería para la evaluación conductual del síndrome disejecutivo
BDI-II:	Inventario de depresión de Beck (2ª edición)
EM:	Esclerosis Múltiple
ESD:	Excesiva Somnolencia Diurna
GDT:	<i>Game of Dice Task</i>
HLA:	Antígeno Leucocitario Humano
ICSD:	Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño
IGT:	<i>Iowa Gambling Task</i>
Hcrt:	Hipocretina
MSLT:	Prueba múltiple de latencia de sueño
NT1:	Narcolepsia tipo I
OTS:	<i>OneTouch Stockings of Cambridge</i>
PASAT:	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
REM:	<i>Rapid eye movement</i>
SART:	<i>Sustained Attention to Response Task</i>
SAS:	Sistema Atencional Supervisor
SDMT:	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SEC:	Sistema Ejecutivo Central
SOREMPs:	Adormecimientos directos en fase REM
STAI:	Inventario de ansiedad estado-rasgo

STAI-E:	Subescala ansiedad-estado
STAI-R:	Subescala ansiedad-rasgo
Stroop P:	Test de Stroop lámina palabras monocromáticas
Stroop C:	Test de Stroop lámina color
Stroop PC:	Test de Stroop lámina palabra-color
TCE:	Traumatismo Craneoencefálico
TMT:	<i>Trail Making Test</i>
TOL:	Torre de Londres
TRC:	Tiempo de reacción complejo
TRM:	Tiempo de reacción múltiple
TRS:	Tiempo de reacción simple
VPI:	Velocidad de Procesamiento de la Información
WAIS-IV:	Escala de Inteligencia de Weschler (4ª edición)
WCST:	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WMS:	Escala de Memoria de Weschler
5-HT:	Serotonina

Resumen/Abstract

Título: Alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia con cataplejia. Estudio de casos y controles.

Introducción: Los pacientes con narcolepsia con cataplejia suelen referir quejas sobre su capacidad de concentración y memoria, sin embargo, estas quejas no siempre son confirmadas por los resultados en los test neuropsicológicos. Diferentes estudios han concluido que las principales funciones cognitivas alteradas en la narcolepsia con cataplejia son el mantenimiento de la atención y las funciones ejecutivas, en concreto, la resistencia a la interferencia de estímulos y la fluidez verbal.

Objetivos: El objetivo principal del estudio fue evaluar el rendimiento en pruebas neuropsicológicas en pacientes con narcolepsia con cataplejia y compararlo con el de un grupo control.

Materiales y método: Los sujetos fueron 28 pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejia y 28 controles emparejados por edad, sexo y nivel de estudios. Además de aplicar una extensa batería neuropsicológica para la evaluación de la atención y las funciones ejecutivas, se valoró mediante cuestionarios el grado de excesiva somnolencia diurna y la existencia de sintomatología depresiva y de ansiedad. Para evaluar la capacidad de mantenimiento de la atención se diseñaron tres pruebas por ordenador de diferentes niveles de complejidad: tiempo de respuesta simple (TRS), múltiple (TRM) y complejo (TRC).

Resultados: Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las puntuaciones de cuestionarios de somnolencia ($p=0,000$), ansiedad ($p=0,001$) y depresión ($p=0,001$). También se halló una correlación negativa entre la puntuación en el

cuestionario de depresión y los años de evolución de la enfermedad ($r=-,43$; $p=0,01$), así como entre la ansiedad y la presencia de quejas subjetivas de concentración y memoria ($p=0,33$; $p=0,01$), pero no con las pruebas estandarizadas. En la evaluación neuropsicológica el grupo de narcolepsia con cataplejia tuvo un peor rendimiento en las láminas de color ($p=0,019$) y palabra-color ($p=0,014$) del test de Stroop. También se encontraron diferencias significativas en el test de la búsqueda de la llave ($p=0,000$) y en las tareas de fluidez fonológica ($p=0,004$), pero no en la fluidez semántica ($p=0,132$). En relación con las pruebas por ordenador desarrolladas para evaluar la atención sostenida, en todas ellas se registró un mayor número de omisiones en comparación con el grupo control. El número de aciertos fue equivalente en la tarea TRS ($p=0,105$), y diferente tanto en la tarea TRM ($p=0,003$) como en la TRC ($p=0,002$). El tiempo de reacción fue más lento en la tarea TRS ($p=0,034$) y TRM ($p=0,002$) pero no en la TRC ($p=0,948$).

Conclusiones: El perfil neuropsicológico de las personas diagnosticadas de narcolepsia con cataplejia se caracteriza principalmente por dificultades moderadas en el mantenimiento de la atención y enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información. Ambos procesos juegan un rol fundamental en la manifestación del resto de alteraciones cognitivas descritas hasta el momento, como se ha demostrado en las tareas de fluidez verbal fonológica. El estudio muestra la relación entre la ansiedad y la presencia de quejas subjetivas, relación que no se encuentra con las alteraciones objetivas. La relación negativa entre los años de evolución de la enfermedad y la puntuación del BDI-II probablemente refleje la adaptación a las repercusiones funcionales de la narcolepsia con cataplejia.

Title: Neuropsychological alterations in narcolepsy with cataplexy. A case-control study.

Introduction: Patients affected with narcolepsy with cataplexy often report complaints about concentration and memory; however, these subjective complaints are not always confirmed by the results of the neuropsychological assessment. Different studies have concluded that the main cognitive deficits are the maintenance of attention and executive functions, specifically, resistance to stimulus interference and verbal fluency.

Aim: The aim of this study was to assess the performance of neuropsychological tests in patients with narcolepsy with cataplexy and compare the results with those of a control group from the general population.

Patients and Methods: The sample consisted of 28 patients diagnosed with narcolepsy with cataplexy and 28 healthy controls matched for age, gender and education level. They responded to questionnaires on sleepiness, anxiety, depression and were evaluated by neuropsychological assessment for attention and executive functions. Three computer tasks, which had different levels of complexity, were designed to assess the ability to maintain attention: simple time response (TRS), multiple time response (TRM) and complex time response (TRC).

Results: We found significant differences between groups in excessive daytime somnolence questionnaire ($p=0,000$), anxiety ($p=0,001$) and depression ($p=0,001$). Also, we found a negative correlation between the depression questionnaire score and years of the disease progression ($r=-,43$; $p=0,01$). Another correlation was found between anxiety questionnaire score and the presence of subjective memory and concentration complaints ($p=0,33$; $p=0,01$) but not with standardized tasks. Concerning the neuropsychological assessment, the narcolepsy with cataplexy group had a worse performance in Stroop Colour ($p=0,019$) and Stroop Word-Colour ($p=0,014$) tasks. Also, we found significant

differences in the key search test ($p=0,000$) and phonologic fluency task ($p=0,004$), but not in semantic fluency task ($p=0,132$). Regarding the computer attention tasks, in all of narcolepsy with cataplexy group had a greater number of omissions registered in comparison with the control group. The number of hits were the same in both groups in TRS ($p=0,105$) task and different in TRM ($p=0,003$) and TRC ($p=0,002$) tasks. Slower reaction time were registered in TRS ($0,034$) and TRM ($p=0,002$) tasks but not in TRC ($p=0,048$) task.

Conclusions: The neuropsychological profile of narcolepsy with cataplexy patients is characterized by moderate difficulties in the maintenance of attention and low information speed processing. Both processes play a fundamental role in the manifestation of other cognitive deficits, as we showed in phonological verbal fluency tasks. The study shows the relationship between anxiety and the presence of cognitive complaints. The negative correlation between years of the disease progression and BDI-II score probably reflects the progressive adaptation to the functional burden of narcolepsy with cataplexy.

Capítulo 1: Narcolepsia con cataplejia

1.1 Breve introducción histórica al estudio de la narcolepsia

La narcolepsia (del griego, “*narke*”, embotamiento, sopor y “*lepsis*”, posesión) con cataplejia (del griego, “*kataplessien*”, pasmar) o narcolepsia tipo I (NT1) es un trastorno crónico del sueño, caracterizado por accesos irresistibles de sueño, excesiva somnolencia diurna (ESD), cataplejia o pérdida repentina de tono muscular durante la vigilia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Las primeras descripciones de casos con estos síntomas, ESD y pérdida repentina de tono muscular, las realizaron Westphal (1877) y Fischer (1878) en Alemania. Sin embargo, fue Gelineau (1880) el primero en usar el término “narcolepsia” y definirlo como una entidad patológica diferenciada, por lo que también se denominó síndrome de Gelineau. Henneberg (1916) fue el que acuñó el término “cataplejia” en referencia a la pérdida repentina de tono muscular que Gelineau denominó “astasia”. Por otro lado, Von Economo (1930) fue el primero en sugerir que la narcolepsia estaba relacionada con una lesión en el hipotálamo lateral perifornical. Esta hipótesis se confirmó casi 70 años después gracias al descubrimiento del neuropéptido hipocretina (Hcr) (De Lecea et al., 1998; Sakurai et al., 1998). La ausencia de Hcr se debe a la pérdida selectiva de las neuronas que la segregan en el hipotálamo lateral perifornical y se considera uno de los factores etiológicos de la narcolepsia (Peyron et al., 2000). Este proceso de destrucción neuronal, junto con la fuerte asociación que se establece entre la narcolepsia y los genes relacionados con la respuesta autoinmune del sistema de histocompatibilidad (sistema del antígeno leucocitario humano, HLA) sugieren una etiología autoinmune de la enfermedad. El primer antígeno asociado con la narcolepsia fue el HLA-DR2, descrito por Honda, Asaka, Tanaka, y Juji (1983). En la actualidad se considera que en población caucásica los haplotipos HLA-DQB1*06:02 y HLA-DQA1*01:02 son mejores

marcadores que el HLA-DR2 y que representan un factor de riesgo necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad (Mignot et al., 1994).

Fue el mismo Von Economo el que sugirió una relación entre la pandemia de gripe española ocurrida entre 1918 y 1919 y el aumento de casos de narcolepsia (Von Economo, 1931). Actualmente se piensa que factores infecciosos y acontecimientos estresantes son factores precipitantes de la narcolepsia (Orellana et al., 1994). Así, en los últimos 20 años se han estudiado desde la influencia de infecciones estreptocócicas hasta la pandemia del virus H1N1, también conocida como gripe A, como posibles desencadenantes de la enfermedad.

De forma paralela al estudio con humanos se ha desarrollado el estudio de las bases genéticas y fisiológicas de la enfermedad en modelos animales. En 1975, se encontraron en Stanford dos dóberman con narcolepsia que procedían de una misma camada (Mitler, Boysen, Campbell, y Dement, 1974; Mitler, Soave, y Dement, 1976). Los estudios genéticos en el modelo canino se llevaron a cabo mediante el cruzamiento de diferentes razas; el labrador y el dóberman fueron los únicos cachorros que desarrollaron la enfermedad, según un patrón de herencia autosómico recesivo. Posteriormente se demostró que el origen de la enfermedad en su variante canina esta originada por la mutación de un gen de Hcrt-2 (Lin et al., 1999).

1.2 Epidemiología: Prevalencia e incidencia de la narcolepsia con cataplejía

La prevalencia de la narcolepsia con cataplejía se estima en torno a 25 – 50 casos cada 100.000 habitantes y con una incidencia de 0,74 casos diagnosticados cada 100.000 en un año en Estados Unidos (Longstreth, Koepsell, Ton, Hendrickson, y van Belle, 2007). Sin embargo, estas cifras oscilan dependiendo de los estudios consultados y de la

región geográfica que se considere. Un estudio realizado por Ohayon et al. en Europa, donde recogen información del Reino Unido, Alemania, Italia, España y Portugal, cifran la prevalencia de la narcolepsia diagnosticada según los criterios de la segunda edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (*International Classification of Sleep Disorders*, ICSD-2) en 47 casos por cada 100.000 (Ohayon, Priest, Zulley, Smirne, y Paiva, 2002). Otro estudio, realizado en Finlandia, cifra la prevalencia en 0,026% (Hublin et al., 1994). Por último, un estudio reciente ha cifrado la prevalencia en Cataluña (España) en 4,4-5,2 casos cada 100.000 habitantes (Tio et al., 2017). La incidencia en Europa parece aumentar con respecto a los datos americanos hasta casi un caso (0,93) diagnosticado cada 100.000 habitantes en un año (Wijnans et al., 2013).

Teniendo en cuenta los diferentes resultados encontrados, en general se acepta que la prevalencia varía de 0,025 – 0,05% (Amara y Maddox, 2017). Sin embargo, existen dos países fuera del rango de valores considerados normales. El primero de ellos es Japón, cuyas cifras de prevalencia llegan a alcanzar 0,18% (Honda, 1979) mientras que en Israel ocurre todo lo contrario y sus cifras de prevalencia son mucho menores (Lavie y Peled, 1987). Sin embargo, la presencia del marcador HLA-DQB1*06:02 es infrecuente tanto en la población israelí (4-6%) como en la japonesa (8%) a diferencia, por ejemplo, de la europea (entre 15% en España y 25% en Finlandia) (Mignot, 2011). Estas cifras evidencian la implicación de factores tanto genéticos como ambientales en el desarrollo de la narcolepsia.

Algunos estudios sugieren que la narcolepsia con cataplejía afecta preferentemente a hombres (Silber, Krahn, Olson, y Pankratz, 2002), sin embargo todavía no se dispone de los suficientes datos como para confirmarlo (Amara y Maddox, 2017).

1.2.1 Repercusión socioeconómica de la narcolepsia con cataplejía

La narcolepsia con cataplejía afecta significativamente a diferentes aspectos de la vida de los pacientes. Todo ello supone un gasto económico que se intenta cuantificar en los diferentes estudios de repercusión socioeconómica de la enfermedad.

Se han analizado tanto los gastos directos de la enfermedad, es decir, los gastos relacionados con su tratamiento, como los indirectos. Varios estudios han confirmado que los pacientes con narcolepsia con cataplejía utilizan mucho el sistema sanitario. Sin embargo, las consultas al médico de atención primaria son similares a las de un grupo control sin diagnóstico de hipersomnia, pero alcanzan un mayor porcentaje de hospitalizaciones (Jennum, Knudsen, y Kjellberg, 2009) y de consultas al médico especialista (Ingravallo et al., 2012). Como es de esperar, hay un mayor uso de medicación relacionada con el tratamiento de la enfermedad, pero también de otros medicamentos no relacionados con la misma (Black et al., 2014; Jennum et al., 2009). Diferentes estudios han cuantificado los gastos sanitarios asociados a la enfermedad cifrándolos en un rango que oscila de 3.180 – 4596€ al año en diferentes países de Europa (Dodel et al., 2004; Ingravallo et al., 2012; Jennum et al., 2009). Un estudio reciente con una amplia población de pacientes muestra que la narcolepsia se asocia con alteraciones emocionales y del sistema digestivo (Black et al., 2017). Según estos autores, la presencia de enfermedades comórbidas podría explicar, en parte, el aumento del uso del sistema sanitario y de sus costes asociados encontrados en diferentes estudios.

Respecto a los costes indirectos de la enfermedad, gran parte de los pacientes refieren algún tipo de limitación relacionada con el rendimiento académico (Broughton et al., 1981; Daniels, King, Smith, y Shneerson, 2001). Sin embargo, estas diferencias no son corroboradas por todas las investigaciones (Ingravallo et al., 2012). Parece ser que la

manifestación y diagnóstico tempranos de la enfermedad limita estas consecuencias negativas de la enfermedad (Nevsimalova, Buskova, Kemlink, Sonka, y Skibova, 2009).

La tasa de desempleo de los pacientes con narcolepsia con cataplejía es mayor si se compara con la de la población general; la diferencia es más elevada antes del diagnóstico y aumenta según pasa el tiempo (Jennum, Ibsen, Petersen, Knudsen, y Kjellberg, 2012). En un estudio realizado en Italia, el 42% de los pacientes había faltado por lo menos un día al trabajo y se estableció una asociación directa entre la EDS y la pérdida del trabajo (Ingravallo et al., 2012). No obstante, también muestra que la edad de manifestación de los primeros síntomas de la enfermedad, y por tanto su diagnóstico precoz, es muy importante para limitar los costes indirectos.

1.3 Fisiopatología de la narcolepsia con cataplejía

El descubrimiento de forma simultánea e independiente por parte del equipo de De Lecea y el de Sakurai en 1998 de las hipocretinas/orexinas supuso un impulso muy importante al avance del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Denominadas hipocretinas – hipocretina 1 y 2 – por el grupo de De Lecea dada su similitud con la hormona intestinal (secretina) y orexinas – orexinas A y B – debido a su relación con la ingesta (del griego “*orexis*”, apetito) por el grupo de Sakurai. Ambos neuropéptidos, Hcrt-1 y 2, se sintetizan a partir de un mismo precursor en un grupo de alrededor de 50.000 neuronas localizadas en el hipotálamo lateral perifornical (Sakurai, 2007). Se unen a dos receptores específicos, el primero de ellos tiene mayor afinidad por la Hcrt-1, mientras que el segundo receptor es menos selectivo.

A pesar de ser poco numerosas, estas neuronas envían sus proyecciones a todo el cerebro (ver Figura 1.1). Entre las inervaciones más importantes del sistema hipocretinérgico se encuentran los grupos de neuronas encargados de promover la vigilia, como el área

tuberomamilar (que segrega histamina), los núcleos dorsales del rafe (serotonina, 5-HT), el locus coeruleus (noradrenalina). También establece conexiones con áreas colinérgicas (como el núcleo pedúnculo pontino, el núcleo laterodorsal tegmental y el prosencéfalo basal). Por otra parte, envía proyecciones a diferentes regiones del sistema límbico (incluyendo la amígdala y el núcleo accumbens), el área tegmental ventral (dopamina) y la sustancia negra entre otras (Siegel, 2017).

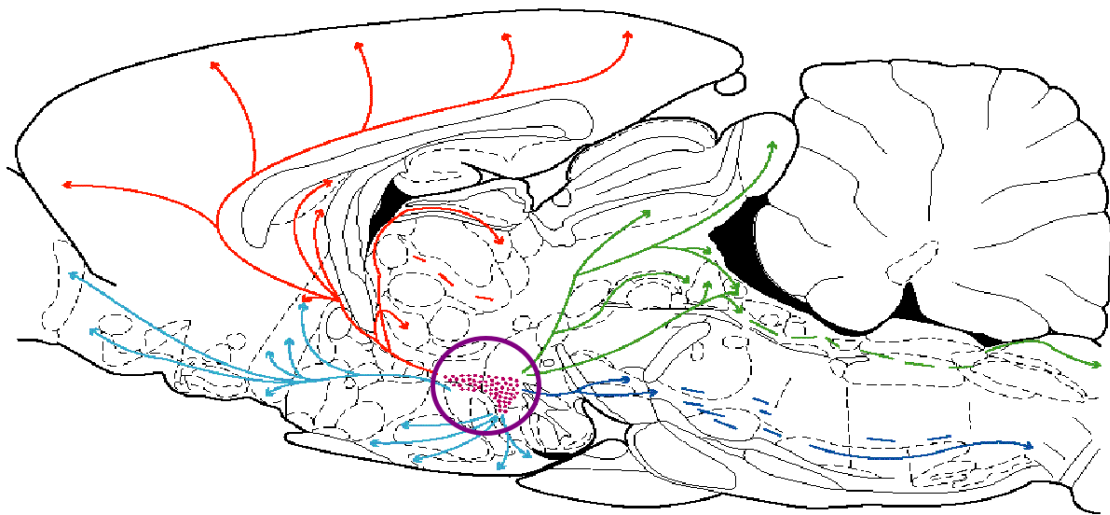


Figura 1.1 Principales proyecciones del sistema hipocretinérgico en el sistema nervioso central. El círculo morado señala el grupo de neuronas hipocretinérgicas situadas en el hipotálamo lateral perifornical y las flechas de distintos colores las diferentes áreas inervadas por estas neuronas. Modificado de De Lecea et al, 1998.

Una de sus principales funciones, pero no la única, es la estabilización del ciclo sueño-vigilia y las transiciones de sueño No REM (*rapid eye movement*) a sueño REM (Liblau, Vassalli, Seifinejad, y Tafti, 2015). Las neuronas hipocretinérgicas están activas principalmente durante la vigilia, y mantienen estable el estado de vigilia mediante sus proyecciones excitatorias al sistema monoaminérgico. Durante el sueño de ondas lentas y el sueño REM la tasa de disparo de estas neuronas es mínima y vuelve a aumentar durante la transición del sueño REM a la vigilia (Mileykovskiy, Kiyashchenko, y Siegel, 2005). Diferentes estudios han demostrado que tras activarse estas neuronas aumenta el tiempo en vigilia y disminuye tanto el sueño de ondas lentas como el sueño REM,

mientras que la inyección de un antagonista de la Hcrt o su desactivación promueve el sueño, incrementando tanto el sueño No-REM como el REM en modelos animales (Schwartz y Kilduff, 2015).

Las neuronas hipocretinérgicas presentan su mayor tasa de actividad durante la vigilia, sin embargo, su tasa de disparo no se mantiene constante a lo largo de la vigilia. El hecho de que mantengan una tasa de disparo estable durante una conducta sugiere su implicación en el mantenimiento de la misma (Adamantidis y De Lecea, 2011). Siguiendo este razonamiento, se ha encontrado que las neuronas hipocretinérgicas aumentan su tasa de descarga en vigilia activa y durante la realización de conductas de exploración (Mileykovskiy et al., 2005). También se ha descrito su posible implicación en el sistema de recompensa y las adicciones debido a sus conexiones con el área tegmental ventral y diferentes regiones del sistema límbico (Harris, Wimmer, y Aston-Jones, 2005). Además parecen intervenir en el procesamiento de las emociones (Bayard y Dauvilliers, 2013). Por último, es conocido su papel en la ingesta de alimentos. Una inyección de Hcrt aumenta la ingesta de alimentos en modelos animales (Sakurai et al., 1998), mientras que su ausencia provoca hipofagia y tendencia a la obesidad en la rata (Hara et al., 2001). Se ha postulado que la ausencia de Hcrt está involucrada en el aumento del índice de masa corporal encontrado en pacientes con narcolepsia con cataplejia; sin embargo, sigue siendo una hipótesis controvertida (Poli et al., 2009).

Como se ha mencionado, se ha demostrado el déficit de este neuropéptido es la causa de la narcolepsia (Nishino et al., 2001; Nishino, Ripley, Overeem, Lammers, y Mignot, 2000; Ripley, Fujiki, Okura, Mignot, y Nishino, 2001). Thannickal et al., (2000) han descrito una disminución de alrededor de un 85-95% de neuronas hipocretinérgicas en un estudio post-mortem de cerebros de personas con narcolepsia. En este tipo de pacientes el nivel de Hcrt-1 en líquido cefalorraquídeo es extremadamente bajo (Nishino

et al., 2001); esto supone que gran parte de la sintomatología de la narcolepsia es consecuencia de la ausencia de este péptido en el cerebro. En líneas generales su ausencia provoca la desestabilización de los dos mecanismos *flip-flop* (o mecanismo oscilatorio) que constituyen el control neural del ciclo sueño-vigilia y el ciclo NoREM-REM.

Teniendo en cuenta la estrecha relación que existe entre las neuronas hipocretinérgicas y el sistema límbico, se ha identificado la amígdala como una estructura importante en la fisiopatología de la enfermedad relacionada con el procesamiento de estímulos emocionales y la cataplejía. Diferentes estudios han sugerido la existencia de una anomalía del procesamiento emocional en estos pacientes relacionada con una atenuación de la activación de la amígdala ante la presentación de estímulos negativos (Ponz et al., 2010). No obstante, esta anomalía en procesamiento también ocurre ante estímulos gratificantes, durante los cuales, la amígdala aparece hiperactivada (Schwartz et al., 2008). También se han detectado cambios en la activación en otras áreas ante estímulos emocionales como, por ejemplo, el hipotálamo y el córtex prefrontal medial (De Zambotti et al., 2014; Schwartz et al., 2008). En un estudio reciente se ha descrito una asociación entre la cataplejía y un aumento de la actividad neuronal de la amígdala, el núcleo *accumbens* y el córtex prefrontal ventromedial, todas ellas áreas relacionadas con el sistema de recompensa, lo que apoya los resultados obtenidos en estudios anteriores (Meletti et al., 2015). Aunque todavía no se ha planteado una hipótesis explicativa que cuente con el consenso suficiente, todo esto sugiere que guarda una estrecha relación con la cataplejía. Es de sobra conocido que diversas emociones actúan como precipitante de la cataplejía (Overeem et al., 2011) y que una lesión en la amígdala reduce la frecuencia de las crisis de cataplejía en modelos animales (Burgess, Oishi, Mochizuki, Peever, y Scammell, 2013). Este procesamiento anómalo podría ser el reflejo neuronal de un intento por inhibir estas emociones con el objetivo de evitar una posible

cataplejia (De Zambotti et al., 2014). Es la estimulación de los receptores 5-HT de la amígdala la que suprime la cataplejia y no la estimulación de los receptores de 5-HT en los diferentes núcleos que regulan el sueño REM (Hasegawa et al., 2017). En la línea de estas investigaciones, se ha observado que la activación de las neuronas GABAérgicas en la amígdala es la responsable de la cataplejia (Mahoney, Agostinelli, Brooks, Lowell, y Scammell, 2017). Esta serie de estudios aportan una base fisiológica a los hallazgos acerca del procesamiento anómalo de las emociones descrito anteriormente además de un modelo de la intervención de la Hcrt en el sistema límbico y como su ausencia provoca la manifestación de la cataplejia.

Recientemente se ha descrito un aumento de un 64% a 94% de neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar de pacientes con narcolepsia con cataplejia (John et al., 2013; Valko et al., 2013). Es conocida la relación directa y bidireccional que se establece entre las neuronas hipocretinérgicas del hipotálamo lateral perifornical y las histaminérgicas del núcleo tuberomamilar (Eriksson, Sergeeva, Brown, y Haas, 2001). Sin embargo, todavía no existe consenso sobre la razón de este aumento. Para su explicación se consideran hipótesis que varían desde su aparición como una respuesta compensatoria ante la pérdida del estímulo excitatorio que supone la ausencia de Hcrt (John et al., 2013), hasta que podrían ser un efecto residual del proceso que desembocó en la destrucción de las neuronas hipocretinérgicas y estar por tanto involucrado en la misma (Valko et al., 2013).

1.4 Etiología de la narcolepsia con cataplejia

La etiología de la narcolepsia con cataplejia es desconocida. El modelo más plausible hasta el momento, aún con muchos puntos “oscuros” es el propuesto por Longstreth et al. (2007). Este modelo consiste, de forma resumida, en que los individuos

genéticamente predispuestos (confirmado por la presencia del marcador HLA-DQB1*0602) se exponen a un factor ambiental que desencadena una reacción autoinmune cuya consecuencia final es la destrucción selectiva de las neuronas del sistema hipocretinérgico (Longstreth et al., 2007). El sistema comienza a fallar en el momento de la exposición al factor precipitante o poco después, manifestándose los primeros síntomas de la narcolepsia cuando la mayoría de estas neuronas han desaparecido (Ver Figura 1.2). En cualquier caso, aunque el proceso específico que tiene lugar es todavía una incógnita, se sabe que hay aspectos tanto genéticos, inmunológicos como ambientales relacionados con el origen de la enfermedad que se desarrollan a continuación.

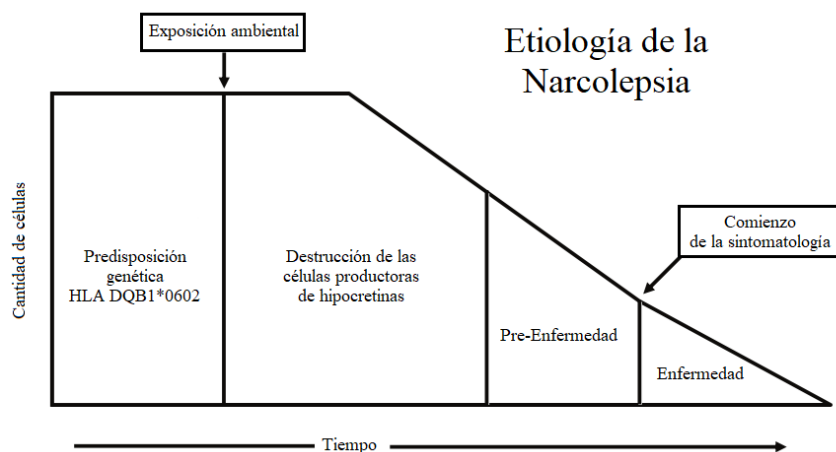


Figura 1.2 Modelo sobre la etiología de la narcolepsia con cataplejía. Modificado de Longstreth et al., 2007

1.4.1 Factores genéticos e inmunológicos

En modelos caninos la etiología de la narcolepsia se puede explicar casi en su totalidad por factores genéticos. En la mayoría de los casos la narcolepsia con cataplejía canina es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo. A diferencia de la narcolepsia humana, no parece asociarse al sistema DLA (*dog leukocyte antigen*, homólogo al HLA), sino a una mutación en un gen denominando *carnac1*; esta

mutación provoca que los receptores de Hcr-2 no sean funcionales (Lin et al., 1999). Únicamente se ha descrito un caso de narcolepsia humana provocada por una mutación del gen de pre-hipocretina (Peyron et al., 2000). También se ha descrito una mutación en doce miembros de una familia española en el gen de la mielina del oligodendrocito como posible origen de la narcolepsia con cataplejía en esta familia (Hor et al., 2011). Esta mutación no se encontró en los familiares sin esta enfermedad y en un amplio grupo de controles sin relación familiar. Estos casos sugieren la posibilidad, aunque extremadamente inusual, de desarrollar narcolepsia como consecuencia de una mutación genética de forma similar a la descrita en modelos animales. En alrededor de un tercio de los pacientes con narcolepsia familiar el marcador HLA-DQB1*06:02 es negativo, lo que sugiere la influencia de genes adicionales (Singh, George, Kryger, y Jung, 1990).

Centrándonos en los casos esporádicos, el HLA-DQB1*06:02 es el mejor marcador de entre todos los identificados hasta la fecha para pacientes con narcolepsia con cataplejía. Se encuentra en el 90% de los pacientes aproximadamente de etnia caucásica. Los casos de narcolepsia con cataplejía severa y DQB1*06:02 negativos son mucho menos comunes (Mignot et al., 1992), un ejemplo de ello se puede observar en la familia española mencionada anteriormente, parte de la cual era DQB1*06:02 negativo (Hor et al., 2011). Todos estos datos sugieren que la presencia del HLA-DQB1*06:02 es determinante en cuanto a la presencia de cataplejía. Por otra parte, se ha encontrado que la presencia de HLA-DRB1*13:01-DQB1*06:03 actúa como factor de protección ante la narcolepsia con cataplejía (Hor et al., 2010).

Como se ha mencionado, la estrecha relación que existe entre la narcolepsia con el HLA y de éste con las enfermedades autoinmunes hace pensar que una posible reacción autoinmune sea la responsable de la destrucción de las neuronas hipocretinérgicas en estos pacientes. Sin embargo, la búsqueda de antígenos y anticuerpos anti-hipocretina que

median en este proceso no está resultando fructífera (Arango, Kivity, y Shoenfeld, 2014). Esto puede ser consecuencia del retraso en el diagnóstico de la narcolepsia en la mayoría de los casos. Teniendo en cuenta que, cuando se analice a estos pacientes, habrán pasado ya muchos años desde que esta reacción autoinmune tuvo lugar y no quedarán indicadores de las células que median en este proceso.

Por otro lado, es bastante frecuente la co-existencia de varias enfermedades autoinmunes en un mismo individuo, hallazgo que también se ha encontrado en la narcolepsia. En un estudio de casos y controles de 158 pacientes analizados, en un 18,99% se encontró la coexistencia de la narcolepsia con otra enfermedad autoinmune, porcentaje significativamente más grande si se compara con el grupo control (Martinez-Orozco, Vicario, De Andres, Fernandez-Arquero, y Peraita-Adrados, 2016). Otro hallazgo que apoya la etiología autoinmune de esta enfermedad es la descripción de algunos casos de narcolepsia cuya sintomatología mejora tras el tratamiento con inmunoglobulinas, aunque con resultados dispares (Lecendreux, Maret, Bassetti, Mouren, y Tafti, 2003; Peraita-Adrados et al., 2011).

1.4.2 Factores ambientales

Se considera que los factores ambientales desempeñan un papel fundamental en la etiología de la narcolepsia, concretamente como factores precipitantes de la misma y por ello han sido estudiados en profundidad. Estos factores se denominan acontecimientos o sucesos estresantes y clásicamente se han conceptualizado como aquellos eventos en la vida de una persona que pueden preceder a una enfermedad y suponen una necesidad de adaptación (Rahe, Meyer, Smith, Kjaer, y Holmes, 1964).

El primero de los estudios de este tipo fue realizado por Orellana et al. (1994), se pretendía identificar la frecuencia de factores estresantes en el año previo a la

manifestación de la narcolepsia. El 84% de los pacientes con narcolepsia con cataplejía refería uno o más eventos estresantes antes del inicio de las manifestaciones de la enfermedad, en comparación con el 36% encontrado en los controles sanos. El suceso más frecuente era “cambios en los hábitos de sueño” (26%) seguido de enfermedad propia (20%) o de un familiar (16%). El primero de estos eventos se ha encontrado de forma consistente en diferentes estudios de esta naturaleza, sin embargo no se sabe si se puede considerar como un factor precipitante de la enfermedad o como un síntoma del inicio de la misma (Peraíta-Adrados, Río-Villegas, y Vela-Bueno, 2015).

Tanto el estudio realizado por Picchioni, Hope, y Harsh, (2007) como el de Peraíta-Adrados et al. (2015) reflejan la presencia de enfermedades infecciosas como factor estresante significativo previo en sus muestras de sujetos. En el primero de ellos el factor “fiebres de origen desconocido” e “infecciones gripales” son más frecuentes, mientras que en el segundo estudio el factor “varicela” fue más frecuente que en los controles.

Se ha descrito que los niños que han desarrollado narcolepsia tenían hasta cinco veces más infecciones antes de la manifestación de la misma que los controles emparejados por edad (Koepsell, Longstreth, y Ton, 2010). De forma más concreta, se ha propuesto las infecciones provocadas por el *Streptococo pyogenes* como factor precipitante (Aran et al., 2009). Se han encontrado niveles elevados de anticuerpos contra este estreptococo en pacientes con un inicio reciente de la narcolepsia, valores que disminuían durante el curso de la narcolepsia y que no se han encontrado en pacientes con narcolepsia de larga duración. Esto refuerza la idea mencionada en el apartado anterior referente a que la ausencia de evidencias de un proceso autoinmune estaría estrechamente relacionada con el retraso en el diagnóstico.

Mención aparte merecen los diferentes resultados publicados que señalan una posible relación entre el virus H1N1, su vacuna y el aumento de la incidencia de narcolepsia. Científicos finlandeses fueron los primeros en advertir un aumento de los casos de narcolepsia en jóvenes durante la pandemia del virus H1N1 (2009-2010) y en relacionar este aumento con la vacuna (Pandemrix®) – y más concretamente con el adyuvante – utilizada para su prevención (Partinen et al., 2012). Un metaanálisis reciente ha confirmado que el riesgo se incrementa principalmente con el uso de una vacuna específica (Pandemrix®), y cuantifican ese riesgo en un rango de 5 a 14 veces más (Sarkanen, Alakuijala, Dauvilliers, y Partinen, 2017). Aun así, como indican los autores, los resultados no son definitivos y el riesgo de desarrollar la enfermedad sigue siendo muy pequeño y los beneficios de la vacunación obvios (Sarkanen et al., 2017). El mecanismo autoinmune exacto, ya sea mediante la acción del virus o de la vacuna, que estaría involucrado en el comienzo de la enfermedad todavía es desconocido (Partinen et al., 2014).

1.5 Sintomatología, diagnóstico y tratamiento de la narcolepsia con cataplejía

La sintomatología característica de la narcolepsia con cataplejía clásicamente se ha agrupado en la denominada tétrada narcoléptica, constituida por la ESD, la cataplejía, la parálisis de sueño y las alucinaciones hipnagógicas y/o hipnopómpicas. La cataplejía es el único síntoma característico de la NT1, mientras que la ESD también aparece en todas las hipersomnias y en otras patologías. Los otros dos síntomas de la tétrada, aunque relativamente comunes, son mucho menos específicos y también se pueden manifestar en personas que no padecen narcolepsia. Por otra parte, la alteración del sueño nocturno también se observa en esta enfermedad. La edad de comienzo de la enfermedad presenta dos picos de aparición, el primero de ellos sobre la adolescencia y el segundo de menor

intensidad alrededor de los 36 años (Dauvilliers et al., 2001). El retraso en el diagnóstico definitivo de la enfermedad se ha cifrado en una media de 14,6 años en Europa (Luca et al., 2013).

1.5.1 Síntomas cardinales de la narcolepsia con cataplejía

1.5.1.1 Excesiva somnolencia diurna

En la mayoría de los casos suele ser el primer síntoma que se manifiesta de la enfermedad, está considerado por la mayoría de los pacientes como el más incapacitante y es el principal motivo de consulta (Nevsimalova et al., 2009). La ESD se puede manifestar de dos formas diferentes: la primera, como un estado de propensión a quedarse dormido, que se mantiene en mayor o menor intensidad a lo largo de día; y la segunda, mediante los accesos de sueño. Estos accesos de sueño o “micro-sueños” suelen ser breves e irresistibles, pero refrescantes (Guilleminault, Montplaisir, Billiard, y Dement, 1975). Esta es una de las razones por la que se recomienda a estos pacientes que se programen breves siestas a lo largo del día (Mullington y Broughton, 1993). Los accesos de sueño irresistibles, junto con la presencia de conductas automáticas, son más frecuentes cuando se están realizando tareas monótonas o rutinarias. El paciente mantiene su conducta previa, sin tener consciencia de ello y sin guardar un recuerdo posterior de la misma. Varios estudios señalan el elevado riesgo de sufrir un accidente de tráfico en estos pacientes por la conjunción de la ESD y las conductas automáticas, mayor que en otro tipo de hipersomnias (Philip et al., 2010).

1.5.1.2 Cataplejía

Se entiende por cataplejía la pérdida de tono muscular repentino desencadenado por emociones intensas y sin pérdida de consciencia (American Academy of Sleep Medicine, 2014). La cataplejía es el único síntoma patognomónico de la enfermedad y el

mejor marcador diagnóstico (Guilleminault, Wilson, y Dement, 1974). La intensidad de la cataplejía varía desde una sensación de debilidad parcial (p.ej., pérdida de tono en los músculos faciales o del cuello) hasta la atonía completa con caída al suelo. En este último caso se pierde durante unos segundos el tono de toda la musculatura estriada excepto en el diafragma (Dauvilliers et al., 2007).

Una de las características típicas de la cataplejía es que está desencadenada por emociones. De todas las emociones, aquellas con una valencia positiva y gran intensidad son las que con más frecuencia provocan la cataplejía, mientras que la ira o enfado son los desencadenantes “no-humorísticos” más frecuentes (Anic-Labat et al., 1999; Overeem et al., 2011). Se ha observado que la anticipación de algo especialmente gracioso también puede desencadenarla, por lo que no es necesario que el estímulo esté presente en el momento en el que la cataplejía tiene lugar. El cansancio, y en menor frecuencia el ejercicio físico, también pueden desencadenar la cataplejía. Hasta un 76,6% y 50,5% de los pacientes del estudio anterior valoraban estas posibilidades respectivamente (Overeem et al., 2011). No obstante, un estudio reciente muestra una relación positiva entre la realización de ejercicio y la disminución de la frecuencia de aparición de la cataplejía (Matoulek, Tuka, Fialová, Nevšimalová, y Šonka, 2017). Por último, se ha descrito la intromisión de alucinaciones durante la cataplejía en el 26% de los casos analizados (Overeem et al., 2011).

1.5.2 Síntomas accesorios de la narcolepsia con cataplejía

1.5.2.1 Parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas

Al igual que la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas en la narcolepsia, son un ejemplo más de la intromisión de ciertos elementos característicos del sueño REM en el estado de vigilia.

La parálisis del sueño es la incapacidad transitoria para moverse, hablar o respirar de forma normal que ocurre al inicio del sueño o al despertar (generalmente durante el sueño REM) a pesar de estar despierto. Con una duración breve, varía de unos segundos a pocos minutos, suelen finalizar de forma espontánea ante una estimulación externa o mediante los propios esfuerzos de la persona por finalizar el episodio. En la narcolepsia con cataplejia ocurre en alrededor del 50% de los casos, y por lo general aparece junto a las alucinaciones hipnagógicas (Luca et al., 2013). Ambos fenómenos también pueden darse en la población general, aunque en menor proporción.

De forma similar a la parálisis del sueño, las alucinaciones hipnagógicas (que tienen lugar al inicio del sueño) o hipnopómpicas (al despertarse) también representan una intromisión del sueño REM en la vigilia. En la narcolepsia ocurren hasta en el 63% de los pacientes (Luca et al., 2013) y de forma menos frecuente, aunque también habitual en la población general. Las cifras de prevalencia de las alucinaciones hipnopómpicas son más elevadas en la narcolepsia con cataplejia que en la población general (Ohayon, Priest, Caulet, y Guilleminault, 1996).

1.5.2.2 Alteración del sueño nocturno

Uno de los síntomas más importantes de la narcolepsia con cataplejia es la ESD, la cual se debe a una marcada alteración del sueño nocturno. El tiempo total de sueño es similar al de los controles sanos, sin embargo, la eficiencia del sueño es menor en la narcolepsia (para una revisión de los principales hallazgos, ver Plazzi, Serra, y Ferri, 2008). El patrón de sueño también se caracteriza por una reducida latencia del sueño y de la primera fase REM, además de la presencia de SOREMPs (siglas en inglés de “*sleep-onset rapid eye movements periods*”, adormecimientos directos en fase REM) (Vogel, 1960). También suelen tener un sueño muy fragmentado con múltiples despertares a lo

largo de la noche. En un estudio con 62 pacientes con narcolepsia con cataplejía, el 71% era incapaz de dormir toda una noche sin despertarse o despertarse demasiado pronto (83%) con la sensación de que el sueño no había sido reparador (50%) (Sturzenegger y Bassetti, 2004). Esto provoca un sueño ligero en estos pacientes, es decir, la cantidad de tiempo en N1 es mayor, a expensas de la fase N2 y probablemente de N3, aunque en ese último caso los resultados son contradictorios, mientras que la cantidad de sueño REM no parece diferir con la de los controles (Plazzi et al., 2008). Estas alteraciones pueden llegar a ser más severas si tenemos en cuenta que la narcolepsia también se asocia en diferentes grados con otros trastornos del sueño. Por ejemplo, se ha descrito mayor prevalencia de alteraciones relacionadas con trastornos respiratorios (Sansa, Iranzo, y Santamaria, 2010). También se ha encontrado un mayor número de movimientos periódicos de las piernas junto con una elevada prevalencia del síndrome de piernas inquietas (14,7%) en comparación con controles (3,0%) (Plazzi et al., 2010). Asimismo, se ha establecido la comorbilidad con el trastorno de conducta del sueño REM en una frecuencia que varía del 12-36% de los casos (Nightingale et al., 2005). Por otra parte, el sueño de los pacientes con narcolepsia con cataplejía también puede asociarse con otras parasomnias como somniloquia, bruxismo, pesadillas, etc.

Otro síntoma frecuente en esta patología es la alteración de los ensueños, que en ellos se caracterizan por ser más vívidos, extraños y con mayor cantidad de elementos negativos, además de por una mayor facilidad para su recuerdo (hasta en el 90% de los casos) (Schredl, 2009). Tanto el aumento del recuerdo como la mayor frecuencia de pesadillas se han replicado en otros estudios (Wamsley, 2016). Se ha descrito que estos pacientes tienen más sueños lúcidos que controles sanos (Dodet, Chavez, Leu-Semenescu, Golmard, y Arnulf, 2015). Por último, parece ser bastante frecuente que estos pacientes crean que algo ocurrido durante un sueño ha sucedido durante vigilia (Hays,

1992). En un estudio más reciente hasta el 85% de los pacientes con narcolepsia habían confundido en algún momento los ensueños con la realidad, a diferencia del 15% de los controles sanos (Wamsley, Donjacour, Scammell, Lammers, y Stickgold, 2014).

1.5.3 Criterios diagnósticos de la narcolepsia con cataplejía

En la tercera edición de la ICSD, la antes conocida como narcolepsia con cataplejía ha pasado a denominarse narcolepsia tipo I, mientras que la narcolepsia sin cataplejía actualmente se denomina narcolepsia tipo II. La diferencia entre la segunda y tercera edición de la ICSD, además del cambio de nombre, es el aumento de la importancia para el diagnóstico de la prueba para la determinación de Hcrt en el líquido cefalorraquídeo. No obstante, sigue siendo posible realizar el diagnóstico sin utilizar esa prueba si la cataplejía es evidente (Ver Tabla 1.1).

Tabla 1.1 Criterios diagnósticos de la narcolepsia tipo I según la ICSD-3.

Narcolepsia tipo I	
A.	El paciente tiene de forma diaria periodos de irresistible somnolencia o accesos de sueño durante los últimos tres meses.
B.	La presencia de uno o ambos de los siguientes: 1. Cataplejía típica o una latencia de sueño media menor de 8 minutos y dos o más SOREMPs en el MSLT según las normas estandarizadas. Un SOREMP en el PSG anterior puede sustituir uno de los SOREMPs en el MSLT 2. Concentración de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo es $\leq 110\text{pg/mL}$.

ICSD: Clasificación internacional de trastornos del sueño; MSLT: prueba múltiple de latencia del sueño; PSG: polisomnografía; SOREMPs: adormecimientos con movimientos oculares rápidos. Modificado de American Academy of Sleep Medicine, 2014.

La prueba múltiple de latencia del sueño (MSLT) se realiza en el laboratorio a la mañana siguiente de la polisomnografía. Es una medida objetiva de la somnolencia, una media de la latencia de sueño en el MSLT menor de 8 minutos se considera patológico. Sin embargo, el MSLT tiene un porcentaje de falsos positivos bastante elevado (Mignot et al., 2006), y últimamente se ha cuestionado su utilidad diagnóstica (Mayer y Lammers, 2014). Por otra parte, la determinación de Hcrt-1 en líquido cefalorraquídeo se ha

convertido en la prueba más importante para el diagnóstico, con un valor predictivo del 94% (Mignot et al., 2002). La determinación del marcador HLA-DQB1*06:02 puede apoyar el diagnóstico, pero no definirlo.

1.5.4 Tratamiento de la narcolepsia con cataplejía

El tratamiento de la narcolepsia con cataplejía es tanto farmacológico como no farmacológico. Respecto al tratamiento farmacológico, hasta el momento es sintomático con el objetivo de mejorar los síntomas cardinales de la enfermedad (Cao y Guilleminault, 2017).

Los accesos de sueño y la ESD se tratan principalmente con metilfenidato y modafinilo. Este último es un estimulante de los receptores α -adrenérgicos postsinápticos. No parece afectar al sueño nocturno cuando la toma se realiza por la mañana y presenta menores efectos secundarios que el metilfenidato. La cataplejía y otros síntomas de disociación del sueño REM se controlan con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de 5-HT y de 5-HT y noradrenalina, además de con oxibato de sodio (gamma hidroxibutirato). Este último medicamento también mejora la profundidad del sueño nocturno, incrementando la fase N3. Por último, se ha desarrollado recientemente un nuevo fármaco, pitolisant, agonista selectivo del receptor inverso H3, que mejoraría tanto la ESD como la cataplejía.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, la higiene de sueño y el desarrollo de una rutina en relación con los hábitos de sueño ha mostrado ser fundamental para reforzar el ritmo circadiano sueño-vigilia (Rogers, Aldrich, y Lin, 2001). Otra intervención no farmacológica muy frecuente es la programación de siestas breves (≤ 15 minutos) a lo largo del día para controlar la ESD (Mullington y Broughton, 1993), además ha

demostrado tener una influencia positiva en el rendimiento cognitivo (Godbout y Montplaisir, 1986).

Capítulo 2: Alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia con cataplejía

2.1 Breve introducción al estudio de las alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia

El estudio de las alteraciones cognitivas en la narcolepsia ha recibido un interés desigual a lo largo del tiempo, sin embargo, en los últimos años ha habido un aumento considerable de publicaciones al respecto. Como reflejan algunos estudios aproximadamente la mitad de los pacientes refiere problemas de concentración y memoria (Bellebaum y Daum, 2010). Si estas quejas se corresponden con alteraciones objetivas es una cuestión que sólo se ha conseguido responder en parte, asimismo tampoco se ha podido determinar si existe un perfil de alteraciones cognitivas específico de esta enfermedad.

2.2 Alteraciones cognitivas objetivas

En una revisión exhaustiva de la literatura previa a 2001, se revisaron 15 artículos desde el año 1982 hasta el 2000 (Fulda y Schulz, 2001). Según estos autores se encontraron diferencias significativas en comparación con los controles en un 44,2% de los estudios que utilizaban pruebas que evalúan atención, mientras que sólo en un 15,6% se hallaron diferencias en pruebas de memoria. Otros procesos cognitivos como la percepción o el lenguaje parecen no estar afectados en esta enfermedad, por lo que no se incluyen en este estudio. Según los datos aportados por Fulda y Schulz, las principales diferencias se encuentran en pruebas que evalúan procesos como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas; por lo tanto, estas serán las principales funciones cognitivas revisadas en este capítulo.

2.2.1 Velocidad de procesamiento de la información y atención

Por velocidad de procesamiento de la información (VPI) se entiende “la cantidad de información que puede ser procesada por unidad de tiempo o la velocidad a la que pueden realizarse una serie de operaciones cognitivas” (Rios-Lago, Lubrini, Periañez, Viejo-Sobera, y Tirapu-Ustárrroz, 2012. p.244). La VPI no es específica de un dominio concreto, sino que subyace a la gran mayoría de procesos cognitivos. Por otra parte, también se ha sugerido que es un recurso con una capacidad limitada.

Actualmente no existe ninguna investigación que evalúe de forma específica la VPI y analice su influencia en otros procesos cognitivos en pacientes con narcolepsia. Sin embargo, se pueden utilizar diferentes *subtests* que se han aplicado en los estudios con pacientes con narcolepsia con cataplejía como medida de la VPI (Ver Tabla 2.1). En cuatro de los estudios revisados que cuentan con un grupo control, se utilizó el *Trail Making Test* (TMT), cuya primera parte evalúa la VPI, además de la coordinación visuomotora y el escaneo visual (Cipolli et al., 2009; Mazzetti et al., 2012; Moraes, Rossini, y Reimão, 2012; Yoon, Joo, Kim, Hwang, y Hong, 2013). Únicamente en el estudio de Moraes et al. (2012) se apreciaron diferencias significativas en comparación con el grupo control, tanto en la parte A como la B. En este mismo estudio se encontraron diferencias significativas en comparación con el grupo control en las dos primeras láminas del test del Stroop. Sólo en un estudio se utilizó el test de símbolos y dígitos (*Symbol Digit Modalities Test*, SDMT), encontrándose diferencias significativas entre pacientes con narcolepsia y controles (Yoon et al., 2013). Se ha comprobado que esta prueba es muy sensible al enlentecimiento de la VPI en otras patologías (Benedict et al., 2017). Por último, diferentes estudios han examinado el tiempo de reacción ante la aparición de un estímulo simple. Cuando se comparan los resultados de este tipo de pruebas se observan resultados contradictorios. Únicamente, en dos de ellos se registró

un aumento significativo del tiempo de reacción (Bayard, Croisier Langenier, Cochen De Cock, Scholz, y Dauvilliers, 2012; Filardi et al., 2017). En resumen, las diferencias registradas en las dos primeras láminas del test de Stroop y el aumento del tiempo de reacción en una tarea de detección de estímulos simples podrían reflejar un enlentecimiento de la VPI.

Tabla 2.1 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de velocidad de procesamiento de la información.

Pruebas utilizadas	Resultados	Autores
TMT-A	Resultados contradictorios	Yoon et al. (2013)
		Moraes et al. (2012) ^a
		Mazzetti et al. (2012)
		Cipolli et al. (2009)
Stroop P	Diferencias significativas	Yoon et al. (2013)
Stroop C		Moraes et al. (2012) ^a
SDMT	Diferencias significativas	Yoon et al. (2013)
Tiempo de reacción	Resultados contradictorios	Filardi et al. (2017)
		Bayard et al. (2012)
		Naumann et al. (2006) ^a
		Rieger et al. (2003)

SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*; Stroop C: Stroop Color; Stroop P: Stroop Palabras TMT-A: *Trail Making Test* – Parte A. ^aEn el grupo experimental no se establece distinción entre narcolepsia con y sin cataplejía.

La mayor parte de las investigaciones sobre la VPI se han realizado en otras patologías neurológicas, principalmente en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y esclerosis múltiple (EM). Por ejemplo, en la EM se ha observado su implicación en el rendimiento en tareas de memoria operativa y memoria episódica, en concreto en las fases de codificación y almacenamiento de la información, pero no en la fase de recuperación (Litvan et al., 1988). En pacientes con TCE que presentaban daño axonal difuso se observaron alteraciones que desaparecían después de controlar estadísticamente el enlentecimiento del procesamiento de la información en atención selectiva, memoria

operativa y fluidez verbal (Bittner y Crowe, 2007; Rios-Lago, Periañez, y Muñoz-Céspedes, 2004). Otros procesos como la atención sostenida, parecen ser relativamente independientes de la VPI (Robertson, Ward, Ridgeway, y Nimmo-Smith, 1996). Generalizar estos resultados a otras enfermedades neurológicas como es la narcolepsia con cataplejía puede ser algo arriesgado teniendo en cuenta que son patologías muy diferentes. No obstante, puede ser un punto de partida muy interesante para el estudio de la VPI en esta enfermedad. Tanto en la EM como en el TCE se han atribuido alteraciones a procesos que se encuentran intactos y que se deben a un enlentecimiento de la VPI. Esto mismo puede estar ocurriendo en la actualidad en el estudio de las alteraciones cognitivas en la narcolepsia con cataplejía. Por ejemplo, en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con narcolepsia con cataplejía se ha encontrado disminución del rendimiento en tareas de fluidez verbal, pero hasta ahora no se ha controlado la influencia de la VPI en el rendimiento en estas pruebas.

En cuanto a la atención, es uno de los procesos cognitivos más estudiados en la narcolepsia con cataplejía; asimismo es el proceso cognitivo en el que existe más consenso en cuanto a su alteración en esta enfermedad. Su estudio se ha basado principalmente en dos modelos teóricos muy extendidos. El primero de ellos es el propuesto por Posner y Petersen (1990) y el segundo es el modelo de atención de Sohlberg y Mateer (1987), basado en la práctica clínica. En ambos modelos la atención no se entiende como un proceso unitario, sino que se subdivide en diferentes tipos de atención mediados por diferentes redes neuronales.

Posner y Petersen (1990) distinguieron en la atención tres redes o sistemas neurales que subyacen a tres procesos diferenciados. La primera de ellas es la red de alerta, relacionada con la producción y mantenimiento de la activación necesaria para el rendimiento óptimo durante una tarea. Las bases neuroanatómicas de esta red de atención

se localizarían en el córtex frontal y el parietal derecho, y estaría mediado principalmente por la noradrenalina. La segunda es la red de orientación, también denominado sistema de atención posterior, relacionado con la habilidad de priorizar los *inputs* sensoriales seleccionando la modalidad e identificando la localización del estímulo novedoso. Esta red se localiza en diferentes zonas frontales y posteriores y está mediada por la acetilcolina. Y la última red de atención es la denominada red ejecutiva o sistema de atención anterior, implicada en el control voluntario en situaciones que requieren alta demanda de recursos cognitivos como es la solución de problemas. Es un sistema estrechamente ligado a las funciones ejecutivas. Según los autores, el córtex prefrontal y el cíngulo anterior estarían implicados en el funcionamiento de esta red (Petersen y Posner, 2012).

El modelo clínico de Sohlberg y Mateer (1987, 2001) distingue en la atención cinco componentes, organizados de forma jerárquica según su complejidad (Ver Tabla 2.2). Además, de un componente adicional, la activación o *arousal*, que estaría en la base de todos estos procesos. Este concepto se solapa parcialmente con el de la red de alerta de Posner y Petersen y con la VPI.

Tabla 2.2 Modelo clínico de Sohlberg y Mateer (1987, 2001)

Atención focalizada	Habilidad de responder a un estímulo visual, auditivo o táctil específico.
Atención sostenida	Habilidad de mantener de forma consistente una respuesta durante una actividad mantenida y repetitiva.
Atención selectiva	Habilidad de mantener una respuesta conductual o cognitiva a pesar de la aparición de estímulos distractores o competidores.
Atención alternante	Capacidad de flexibilidad mental que permite al individuo cambiar su foco de atención y en tareas que implican diferentes procesos cognitivos.
Atención dividida	Habilidad de realizar simultáneamente varias tareas.

Basado en Sohlberg y Mateer (2001)

A continuación, se revisan de forma exhaustiva los estudios posteriores al año 2001 (Ver Tabla 2.3), es decir, los que no están incluidos en la revisión de Fulda y Schulz

(2001). Los artículos revisados se van a presentar en función del modelo propuesto por Sohlberg y Mateer (1987).

Tabla 2.3 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de atención

Pruebas utilizadas	Resultados	Autores
Arousal		
Tiempo de respuesta	Resultados contradictorios	Filardi et al. (2017) Bayard et al. (2012) Naumann et al. (2006) ^a Rieger et al. (2003)
Atención focalizada		
Escaneo visual	Sin diferencias	Rieger et al. (2003)
Atención sostenida		
CPT	Diferencias significativas	Van Schie et al. (2016, 2012)
PVT		Huang et al (2016)
SART		Thomann et al. (2014)
		Fronzcek et al. (2006)
Atención selectiva		
D2	Diferencias significativas	Zamarian et al. (2015) ^b Naumann et al. (2006) ^a
Stroop	Resultados contradictorios	Yoon et al. (2013) Moraes et al. (2012) ^a
Atención alternante		
TMT	Resultados contradictorios	Yoon et al. (2013) Mazzetti et al. (2012) Moraes et al. (2012) ^a Cipolli et al. (2009) Rieger et al. (2003)
Atención dividida		
Tarea de ejecución dual	Diferencias significativas	Naumann et al. (2006) ^a Rieger et al. (2003)

CPT: *Continuous performance test*; PVT: *Psychomotor vigilance task*; SART: *Sustained attention to response task*; TMT: *Trail Making Test*. ^aEn el grupo experimental no se establece distinción entre narcolepsia con y sin cataplejía. ^bSe incluyen 7 pacientes (n=51) sin historia previa de cataplejía.

La activación se ha evaluado utilizando el tiempo de reacción en tareas de detección de estímulos simples (alerta tónica) o precedidos de una señal (alerta fásica).

La alerta tónica, se ha examinado en tres estudios, encontrándose diferencias significativas en dos de ellos (Bayard et al., 2012; Filardi et al., 2017), mientras que en la alerta fásica únicamente se han encontrado diferencias entre pacientes con narcolepsia con cataplejía y controles en el estudio realizado por Bayard et al. (2012). La atención focalizada, evaluada mediante tareas de escaneo visual, únicamente ha sido valorada en el estudio de Rieger et al. (2003) y no parece haber diferencias en cuanto al rendimiento en esta tarea entre el grupo de narcolepsia con cataplejía y controles. No obstante, se puede apreciar un aumento del tiempo de respuesta, pero sin que éste llegue a afectar a la calidad del rendimiento en el grupo experimental.

La atención sostenida y la vigilancia son los componentes de la atención que más se han estudiado en la narcolepsia con cataplejía y en los que existe mayor consenso sobre su alteración. Ambos términos suelen emplearse como sinónimos, aunque hacen referencia a dos procesos diferenciados. Para el estudio de la atención sostenida se utilizan pruebas de larga duración (≥ 5 minutos) con una alta tasa de aparición de estímulos. Por otro lado, las pruebas de vigilancia se caracterizan por una tasa de aparición de estímulos menor y una duración muy elevada (de hasta una hora). En todos los estudios revisados, independientemente del tipo de prueba utilizada para su evaluación, se han encontrado diferencias significativas en el rendimiento de pacientes con narcolepsia con cataplejía en comparación con controles (Fronczek, Middelkoop, van Dijk, y Lammers, 2006; Huang, Liu, Lin, Hsiao, y Guilleminault, 2016; Thomann et al., 2014; Van Schie et al., 2016; Van Schie et al., 2012).

Para la evaluación de la atención selectiva en la narcolepsia con cataplejía se han utilizado pruebas clásicas, como el test de Stroop o el test de atención D2. En el test de Stroop los resultados son contradictorios (Moraes et al., 2012; Yoon et al., 2013), mientras que en el test D2, en todos los casos aparecen diferencias significativas en su

puntuación (Naumann, Bellebaum, y Daum, 2006; Zamarian et al., 2015). La atención alternante ha sido evaluada principalmente con el TMT y sólo se han hallado diferencias significativas en uno de los estudios (Moraes et al., 2012) y en una prueba por ordenador muy similar al TMT pero de mayor duración (Rieger et al., 2003). Por último, la atención dividida se ha evaluado en dos estudios mediante una tarea de ejecución dual con estímulos visuales y auditivos. En ambos casos se observan diferencias significativas en cuanto al tiempo de reacción (Naumann et al., 2006; Rieger et al., 2003).

Diferentes autores han sugerido que existe una alteración en la alerta tónica (Filardi et al., 2017; Rieger et al., 2003) que subyace a otras alteraciones pero no existe suficiente evidencia para confirmarlo. No obstante, valorando los resultados según el modelo jerárquico de Sohlberg y Mateer, se puede observar que, junto con la atención sostenida, es en la atención dividida donde las alteraciones también aparecen de forma consistente. La atención dividida se considera la más compleja de todos tipos de atención, la que más recursos cognitivos exige y supuestamente la que menos requiere de la VPI, generalizando el razonamiento utilizado por Ríos-Lago et al. (2008). Por lo tanto, también es probable que las dificultades de realización de una tarea puedan surgir cuando ésta es muy exigente o de una dificultad elevada, tema que se volverá a abordar en los siguientes apartados.

En relación con la atención sostenida, el rendimiento en tareas relativamente sencillas pero monótonas y de larga duración está disminuido. La dificultad encontrada en el mantenimiento de la atención puede perjudicar el rendimiento en otras pruebas siempre y cuando la duración de estas sea prolongada. En otros procesos cognitivos en los que los resultados son contradictorios se puede observar que parte de estas diferencias se pueden explicar por la duración de la tarea. Por ejemplo, si consideramos las pruebas utilizadas para evaluar la atención selectiva, el test de Stroop y el D2, los resultados más

consistentes aparecen en tareas largas y repetitivas. La duración estimada es de alrededor de tres minutos para el test de Stroop, mientras que la duración del D2, dependiendo de la forma de aplicación, varía entre cinco y siete minutos como mínimo. La influencia de la duración de la tarea también se debe tener en cuenta en la interpretación de los resultados obtenidos con una de las pruebas utilizadas para evaluar la atención alternante (Zimmermann y Fimm, 2005). La duración de esta prueba por ordenador es de entre cinco a diez minutos según Bayard et al. (2012) y en los dos estudios donde se ha utilizado se han registrado diferencias significativas entre el grupo de narcolepsia con cataplejía y control (Bayard et al., 2012; Rieger et al., 2003).

2.2.2 Aprendizaje y memoria

A diferencia de lo que sucede en otros trastornos del sueño, el aprendizaje y la memoria no han sido uno de los procesos cognitivos más estudiados en la narcolepsia con cataplejía. Aunque hay varias hipótesis sobre su alteración, los resultados no parecen corroborarlas.

Sólo se han realizado cinco nuevos estudios desde 2001 que cuenten con un grupo control y que hayan utilizado baterías neuropsicológicas estandarizadas para la evaluación del aprendizaje y la memoria. De los cinco estudios mencionados, dos de ellos utilizaron el test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (AVLT), otros dos optaron por utilizar la escala de memoria de Weschler (WMS) y en un último estudio se aplicó el test de aprendizaje verbal de California (Mazzetti et al., 2012; Naumann et al., 2006; Rieger et al., 2003; Yoon et al., 2013; Zamarian et al., 2015). En los estudios revisados únicamente se encuentran diferencias en el recuerdo de una lista de palabras de la WMS utilizado en el estudio de Naumann et al. (2006). Menos estudios aún existen sobre memoria visuoespacial, que se ha evaluado con la figura compleja de Rey y con el test de

retención visual de Benton, sin que se encontraran en ambos diferencias entre pacientes con narcolepsia con cataplejía y controles (Naumann et al., 2006; Yoon et al., 2013).

Los resultados de los estudios neuropsicológicos revisados parecen indicar que el aprendizaje y la memoria no están afectados en la narcolepsia con cataplejía; sin embargo, los resultados obtenidos con pruebas de neuroimagen sugieren cierta alteración. Inicialmente se propuso la alteración de una de las fases del aprendizaje, el proceso de codificación (Henry, Satz, y Heilbronner, 1993). Esta hipótesis actualmente se mantiene en parte gracias a los resultados obtenidos por Allen, Hedges, Farrer, y Larson (2012). En este estudio de caso único se registró una activación cerebral atípica durante la fase de codificación y posterior fase de reconocimiento en una tarea de memoria. En concreto, se observó hiperactivación en el hipocampo e hipoactivación en regiones frontales, activación que se normalizó tras la toma de modafinilo. Aunque hay que tener en cuenta que es un estudio de caso único, estos resultados sugieren una posible explicación de los resultados en las pruebas que evalúan la memoria dependiente del hipocampo. Las alteraciones tanto estructurales como funcionales encontradas en el hipocampo en otros estudios de neuroimagen (Joo et al., 2005; Nemcova et al., 2015), junto con la hiperactivación encontrada por Allen et al. (2012) podrían reflejar un mecanismo de compensación, idea propuesta inicialmente por Aguirre, Broughton, y Stuss (1985). Según Bellebaum y Daum (2010), este permitiría a estos pacientes mantener un funcionamiento cognitivo óptimo durante un corto período de tiempo que resulta en un rendimiento cercano al normal en los test de memoria. Las pruebas de memoria clásicas utilizadas podrían no ser lo suficientemente sensibles para detectar alteraciones de memoria sutiles. No obstante, este razonamiento se basa en el estudio de un único caso, por lo que habría que interpretarlo con cautela.

2.2.2.1 Consolidación de la memoria durante el sueño

Por consolidación de la memoria se entiende el proceso por el cual la información lábil o inestable se convierte en huellas de memoria estables y resistentes a la interferencia (Diekelmann y Born, 2010). Existen diferentes hipótesis sobre el proceso de consolidación de la memoria durante el sueño. Según la hipótesis del procesamiento dual, durante el sueño de ondas lentas se consolidaría principalmente la memoria declarativa, mientras que durante el sueño REM se consolidarían la memoria no declarativa, o de procedimiento, y las memorias con contenido emocional (Maquet, 2001). También se ha considerado la posibilidad de que ambas fases del sueño actúen de forma conjunta para consolidar la memoria. Según esta última hipótesis, denominada secuencial, el proceso de consolidación de la memoria durante el sueño implica la sucesión del sueño de ondas lentas y el sueño REM, tanto para la memoria declarativa como para la no declarativa (Giuditta et al., 1995). En cualquier caso, el beneficio de esta consolidación es mayor para las memorias que se han codificado de forma explícita, es decir para aquel aprendizaje que se ha realizado de forma intencionada (Robertson, Pascual-Leone, y Press, 2004).

Para estudiar la consolidación “*offline*”, o durante el sueño, de la memoria normalmente se compara el rendimiento en una tarea de aprendizaje antes y después de un periodo de sueño (Cellini, 2017). Únicamente existen dos estudios, ambos del mismo grupo de investigación, en los que se explora la consolidación de la memoria durante el sueño en la narcolepsia con cataplejía (Cipolli et al., 2009; Mazzetti et al., 2012). En el primero de ellos se compara el rendimiento en una tarea de discriminación de texturas (Cipolli et al., 2009). Según el diseño experimental, los participantes en este estudio realizaron la tarea de discriminación tanto la mañana previa, como la siguiente a la noche que acudían al hospital para una polisomnografía. Seis días después volvían a acudir al hospital para realizar una vez más la tarea de discriminación de texturas. En cuanto a los

resultados, los pacientes con narcolepsia con cataplejía tuvieron peor rendimiento cada vez que realizaron la tarea en comparación con el grupo control, tanto antes como después del periodo de sueño. Tanto en el grupo control como en el de pacientes se observó una mejora del rendimiento, sin embargo, en el grupo de pacientes esta mejoría fue más leve. Es decir, se beneficiaron en menor medida del proceso de consolidación. Analizando únicamente los resultados del grupo experimental, los pacientes que no tuvieron un SOREMPs mostraron mejor consolidación que los que los habían tenido a lo largo de la noche. El otro estudio analizó la consolidación de una habilidad motora utilizando el *Finger Tapping Test*, con un diseño metodológico similar al del estudio anterior (Mazzetti et al., 2012). Al igual que en él, los pacientes tuvieron menor rendimiento en la realización de la tarea. La mejoría atribuida al proceso de consolidación *offline* de la memoria fue menor cuando se comparó el grupo experimental con el grupo control. En ambos estudios se observó una disminución de la eficacia del proceso de consolidación de la memoria durante el sueño; sin embargo, como enfatiza Cellini (2017), no se describió asociación alguna con los parámetros del sueño, aparte de la explicada anteriormente. La asociación entre los SOREMPs y el rendimiento en una tarea se intentó replicar en el segundo estudio sin éxito, lo que dificulta la explicación de los resultados.

En resumen, los resultados sugieren una posible alteración en la fase de consolidación del aprendizaje durante el sueño. Sin embargo, en las dos investigaciones realizadas al respecto no se establece ninguna asociación con parámetros del sueño. Además, no existe suficiente evidencia de que el sueño de ondas lentas esté reducido en la narcolepsia con cataplejía, aunque sí indicios (Plazzi et al., 2008). Más allá de la cantidad de tiempo pasado en cada fase, podría ser la anomalía de la organización del sueño, es decir la inestabilidad de las fases, la responsable de estas alteraciones (Ficca y Salzarulo, 2004). La correlación encontrada entre la presencia de SOREMPs y la

disminución del rendimiento en la tarea de discriminación de texturas en comparación con aquellos pacientes que no habían tenido SOREMPs la noche posterior a la primera sesión es una prueba de ello (Cipolli et al., 2009). Por otra parte, si la alteración afectara a todo el proceso de consolidación de la memoria, y no exclusivamente a la consolidación de la memoria dependiente del sueño, sería de esperar encontrar un menor rendimiento en las pruebas de memoria estandarizadas, algo que hasta el momento no se ha descrito.

2.2.3 Memoria operativa

La memoria operativa, o memoria de trabajo (*working memory*), se define como “el sistema cognitivo que mantiene y manipula la información de manera temporal” (Tirapu-Ustarroz y Muñoz-Céspedes, 2005, p.479). El principal modelo explicativo de la memoria operativa es el propuesto por Baddeley y Hitch (1974). En este modelo, la memoria operativa se divide en cuatro componentes con funciones diferenciadas pero relacionadas: el bucle fonológico, la agenda visuoespacial, el ejecutivo central y el almacén o *buffer* episódico.

El bucle fonológico hace referencia al proceso de mantenimiento de información verbal en la memoria a corto plazo mediante el repaso articulatorio, de igual forma que la agenda visuoespacial mantiene las imágenes visuales. Según el propio Baddeley, el sistema ejecutivo central (SEC) realiza las mismas funciones que el sistema atencional supervisor (SAS) de Norman y Shallice (Norman y Shallice, 1986). El SAS se activa ante situaciones novedosas de las que no existen planes de acción predeterminados. Sus principales funciones son el mantenimiento de la información cuando se satura el bucle fonológico o la agenda visuoespacial, la manipulación de la información y la inhibición de estímulos irrelevantes. En su última revisión de la teoría, añade un nuevo sistema subordinado al SEC, denominado *buffer* o almacén episódico, que es un sistema que

almacena la información de los otros sistemas y los integra con la información de la memoria a largo plazo (Baddeley, 2000).

En la narcolepsia con cataplejía se han estudiado la mayoría de los componentes propuestos por Baddeley y Hitch, principalmente con material verbal mediante tareas de dígitos o similares (Ver Tabla 2.4). De los estudios que utilizan la prueba de dígitos ninguno encuentra diferencias significativas entre pacientes con narcolepsia y controles (Naumann et al., 2006; Yoon et al., 2013; Zamarian et al., 2015). Todos los estudios utilizan la prueba de dígitos de la tercera edición de la WMS, prueba a la cual en una edición posterior se le ha añadido un *subtest*, dígitos en orden creciente. También se ha utilizado una prueba similar a ésta, letras y números, que evalúa de forma específica la función de mantenimiento/manipulación del SEC, según Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, Pelegrín-Valero, y Albéniz-Ferreras, (2005). Esta prueba sólo se ha utilizado en un estudio, encontrándose diferencias significativas entre pacientes y controles normales (Moraes et al., 2012). El SEC también se ha evaluado mediante tareas por ordenador como es la *2-Back* de la batería TAP (Zimmermann y Fimm, 2005), considerado de exigencia media en cuanto a la demanda de procesamiento (Tirapu-Ustárrroz et al., 2005). Dos estudios utilizan esta tarea y en ambos se encuentran diferencias significativas en el tiempo de respuesta en comparación con el grupo control (Bayard et al., 2012; Naumann et al., 2006). Por último, un estudio ha evaluado la modalidad visuoespacial de la memoria operativa mediante los cubos de Corsi, encontrando nuevamente diferencias significativas entre pacientes y controles (Yoon et al., 2013), tanto en orden directo como inverso.

Los resultados del rendimiento en pruebas que evalúan memoria operativa parecen ser contradictorios. Sin embargo, si valoramos los resultados en las pruebas clásicas se puede observar que únicamente aparecen diferencias cuando es necesario ordenar las

series (Moraes et al., 2012). En contraposición, los resultados obtenidos en la prueba 2-*Back* podrían reflejar más bien una alteración del mantenimiento de la atención que de la memoria operativa, teniendo en cuenta la duración de la prueba utilizada (Bayard et al., 2012; Naumann et al., 2006). En resumen, aun teniendo en cuenta los resultados contradictorios no parece muy arriesgado afirmar que la memoria operativa (en lo que a la modalidad verbal se refiere) no está afectada en estos pacientes.

Tabla 2.4 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejia en pruebas de memoria operativa.

Pruebas utilizadas	Resultados	Autores
Bucle fonológico		
Digitos orden directo	Sin diferencias	Zamarian et al. (2015) ^b
		Yoon et al. (2013)
		Naumann et al. (2006) ^a
Agenda visuoespacial		
Cubos de Corsi orden directo	Diferencias significativas	Yoon et al. (2013)
SEC		
Dígitos orden inverso	Sin diferencias	Zamarian et al. (2015) ^b
		Yoon et al. (2013)
2- Back task		Bayard et al. (2012)
Cubos de Corsi orden inverso	Diferencias significativas	Moraes et al (2012) ^a
Letras y números		Naumann et al. (2006) ^a

SEC: sistema ejecutivo central. ^aEn el grupo experimental no se establece distinción entre narcolepsia con y sin cataplejia. ^bSe incluyen 7 pacientes (n=51) sin historia previa de cataplejia.

2.2.4 Funciones ejecutivas

Según Lezak (que acuñó este término, aunque las primeras referencias a este proceso cognitivo fueron realizadas por Luria) por funciones ejecutivas se entiende el conjunto de capacidades que permite a una persona realizar de manera satisfactoria una conducta independiente propositiva y autodirigida (Lezak, Howieson, Bigler, y Tranel, 2012).

El estudio de las funciones ejecutivas en la narcolepsia con cataplejía se ha basado en diferentes modelos teóricos, ya que no existe un modelo o marco teórico único que cuente con el suficiente consenso científico (para una revisión de los principales modelos teóricos, ver Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, y Pelegrín-Valero, 2002). La mayoría de las investigaciones utilizan como marco teórico el modelo factorial propuesto por Miyake et al. (2000) u otros modelos similares. A continuación se exponen concisamente tanto el modelo propuesto por Miyake et al. (2000) como algunas ampliaciones y modificaciones del mismo propuestas por otros autores (Ver Tabla 2.5) así como la hipótesis del marcador somático desarrollada por Damasio (1994; 1996) dadas sus implicaciones en los estudios de toma de decisiones realizados en estos pacientes.

Tabla 2.5 Componentes de las funciones ejecutivas.

Actualización	Monitorización, manipulación y actualización de la información. Factor muy similar a la memoria operativa.
Inhibición	Capacidad para inhibir de forma controlada las respuestas automáticas cuando la situación lo requiere.
Alternancia/Flexibilidad	Habilidad para cambiar entre diferentes operaciones mentales o esquemas cognitivos.
Fluidez	Componente de acceso y recuperación de los contenidos almacenados en la memoria a largo plazo.
Toma de decisiones	Habilidad para seleccionar la conducta más adaptativa dentro de un conjunto de posibles alternativas conductuales.
Planificación	Capacidad para llevar a cabo ensayos mentales sobre las posibles soluciones y sus consecuencias.

Modificado de Tirapu-Ustárrroz et al. (2017)

La propuesta de Miyake et al. (2000) subdivide las funciones ejecutivas en tres factores diferenciados, aunque no del todo independientes. Estos tres factores son los siguientes: a) Actualización y monitorización de las representaciones de la memoria operativa; b) Inhibición de respuesta dominantes; y c) Cambio entre tareas o sets cognitivos (conocido como alternancia). El proceso de inhibición a su vez se ha considerado como un conjunto de funciones o procesos relacionados, como por ejemplo la inhibición automática de la atención, la inhibición motivacional y la inhibición

ejecutiva entre otras (Nigg, 2000). De todas las propuestas, Friedman y Miyake (2004) consideran que las principales funciones o procesos son: a.) la inhibición de una respuesta dominante o automática; b.) la resistencia a la interferencia de un distractor (estrechamente relacionado con la atención selectiva) y c.) la resistencia a la interferencia proactiva.

Otros autores han replicado y añadido más factores a la propuesta inicial de Miyake et al. (2000), como, el relacionado con el rendimiento en pruebas de fluidez (Fisk y Sharp, 2004), toma de decisiones (Verdejo-García y Pérez-García, 2007) o planificación de la conducta (Tirapu-Ustárroz, Cordero-Andrés, Luna-Lario, y Hernáez-Goñi, 2017). En cuanto a la planificación, habitualmente se ha evaluado con la torre de Londres (*Tower of London*, TOL) o con diferentes variantes de la misma prueba; sin embargo, existe cierta controversia en cuanto a los procesos ejecutivos implicados en su realización. Miyake et al. (2000) consideran que la ejecución de la TOL se relaciona más con el factor de inhibición que con la planificación de la conducta.

Por último, el factor “toma de decisiones”, incluido por Verdejo-García y Pérez-García (2007), está basado en la hipótesis del marcador somático planteada por Damasio, (1994; 1996). En esta hipótesis se trata de explicar el papel de las emociones en la toma de decisiones. El déficit en este proceso se ha relacionado de forma consistente con alteraciones en la corteza prefrontal ventromedial y la amígdala (Bechara, Damasio, Damasio, y Lee, 1999). La respuesta emocional ante un acontecimiento, esto es, fundamentalmente el marcador somático, actúa como una especie de sistema de calificación automática de predicciones. Es decir, un marcador somático es una señal, consciente o inconsciente, que guía la atención sobre el resultado positivo o negativo de una acción determinada y actúa incentivando esa decisión o llevando a rechazar esa posible acción. Esto aumenta la precisión y eficiencia de las respuestas, pero no es una

condición suficiente para la toma de decisiones ya que posteriormente se llevará a cabo un proceso de razonamiento y selección de la alternativa.

En relación con la narcolepsia con cataplejía (ver

Tabla 2.6), de los tres factores iniciales propuestos por Miyake et al. (2000) los resultados más concluyentes se relacionan con el proceso de inhibición de respuestas automáticas (el factor de “actualización” ya se ha analizado en el apartado anterior al exponer el modelo de Baddeley y Hitch). Independientemente de la prueba utilizada para su evaluación aparecen diferencias significativas en todos los estudios consultados (Bayard et al., 2012; Delazer et al., 2011; Moraes et al., 2012; Naumann et al., 2006; Zamarian et al., 2015).

Si nos centramos en el proceso de alternancia o flexibilidad cognitiva los resultados son contradictorios. Diferentes expertos han propuesto el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) como uno de los test más adecuados para evaluar este factor (Miyake et al., 2000; Tirapu-Ustárroz et al., 2005). De todos los estudios que utilizan el WCST o alguna variante similar únicamente uno de ellos ha encontrado diferencias significativas (Huang et al., 2016). Por otra parte, al igual que ocurre con la prueba *2-Back*, la tarea utilizada para evaluar la flexibilidad por Delazer et al. (2011) es una prueba de larga duración, por lo que no se puede confirmar su alteración, basándose únicamente en ese resultado.

Respecto a la fluidez verbal, todos los estudios que incluyen un grupo control han hallado diferencias significativas (Naumann et al., 2006; Zamarian et al., 2015), excepto el realizado por Yoon et al. (2013). En todos los estudios se evalúa tanto la fluidez

fonológica como la semántica, y en ambas tareas el grupo experimental tiene menor rendimiento.

Mención especial merecen los resultados obtenidos en pruebas que evalúan la toma de decisiones por sus repercusiones en la vida diaria de estos pacientes (Bayard et al., 2011; Bayard, Langenier, y Dauvilliers, 2013; Delazer et al., 2011). La toma de decisiones se ha evaluado tradicionalmente con pruebas como la *Iowa Gambling Task* (IGT), diseñada para la evaluación del estado del marcador somático (Bechara, Damasio, Damasio, y Anderson, 1994). En la IGT, el sujeto debe seleccionar cartas de cuatro mazos distintos con la consigna de intentar maximizar sus ganancias y minimizar sus pérdidas. Dependiendo del mazo del cual haya extraído la carta, las ganancias serán distintas al igual que el riesgo de pérdida. La IGT valora variables de la toma de decisiones como la incertidumbre, la reacción a la recompensa y al castigo. En la narcolepsia con cataplejía también se ha utilizado el *Game of Dice Task* (GDT) para evaluar otros aspectos de la toma de decisiones. La GDT implica un razonamiento analítico en circunstancias de riesgo y se relaciona con otras medidas de las funciones ejecutivas, mientras que la IGT se relaciona más con la evaluación emocional de recompensas inmediatas y castigos futuros en una situación ambigua (Tirapu-Ustárriz et al., 2017). Según los resultados, la alteración parece circunscribirse a un contexto de ambigüedad, las respuestas del grupo con narcolepsia con cataplejía en estas condiciones parecen ser más arriesgadas e impulsivas que las del grupo control (Bayard et al., 2011). En cuanto a la toma de decisiones en situaciones de riesgo, según los datos existentes parece estar preservada.

El proceso de planificación parece no estar afectado en la narcolepsia con cataplejía ya que en ninguno de los estudios revisados se han encontrado diferencias significativas en este proceso evaluado con una variante informatizada de la TOL, la *OneTouch Stockings of Cambridge* (OTS) (Delazer et al., 2011; Zamarian et al., 2015).

Tabla 2.6 Principales resultados de pacientes con narcolepsia-cataplejía en pruebas de funciones ejecutivas.

Pruebas utilizadas	Resultados	Autores
Inhibición		
		Zamarian et al. (2015) ^b
Go-NoGo Task		Bayard et al. (2012)
Stroop	Diferencias significativas	Moraes et al. (2012) ^a
HSCT		Delazer et al. (2011)
		Naumann et al. (2006) ^a
Alternancia/Flexibilidad		
WCST	Resultados contradictorios	Huang et al (2016)
		Zamarian et al. (2015) ^b
IED	Sin diferencias	Yoon et al. (2013)
		Bayard et al. (2012)
TAP	Diferencias significativas	Delazer et al. (2011)
		Rieger et al. (2003)
Fluidez		
Fonológica		Zamarian et al. (2015) ^b
Semántica	Resultados contradictorios	Yoon et al. (2013)
		Naumann et al. (2006) ^a
Planificación		
OTS	Sin diferencias	Zamarian et al. (2015) ^b
		Delazer et al. (2011)
Toma de decisiones		
IGT		
IST	Diferencias significativas	Bayard et al. (2013)
		Bayard et al. (2011)
GDT	Sin diferencias	Delazer et al. (2011)

COWAT: *Controlled Oral Word Association Test*; GDT: *Game of Dice Task*; IED: *Intra-Extradimensional Shift*; IGT: *Iowa Gambling Task*; IST: *Information Sampling Task*; OTS: *OneTouch Stockings of Cambridge*; TAP: *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung*; WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*. ^aEn el grupo experimental no se establece distinción entre narcolepsia con y sin cataplejía. ^bSe incluyen 7 pacientes (n=51) sin historia previa de cataplejía.

Los resultados obtenidos por diferentes estudios parecen despejar ciertas incógnitas sobre las alteraciones de las funciones ejecutivas en pacientes con narcolepsia con cataplejía.

El proceso de inhibición de respuestas automáticas parece estar alterado en esta patología. La alteración de este componente podría influir en el rendimiento en otros factores de las funciones ejecutivas, como por ejemplo la toma de decisiones. Sin embargo, es interesante remarcar la ausencia de diferencias en la realización de la OTS, que según Miyake et al. (2000) está estrechamente relacionada con la inhibición, lo contrario a lo que sucede con las pruebas de inhibición más clásicas. Esto apoya nuestra decisión, y la de otros autores, de tratarlos como componentes relacionados pero diferenciados.

En cuanto a los resultados contradictorios obtenidos en flexibilidad hay que contemplar nuevamente la influencia del tiempo en el rendimiento. Y es que la mayor parte de las pruebas en las que aparecen diferencias son pruebas de elevada duración. Teniendo en cuenta esto y que en las pruebas clásicas para evaluar este proceso no se encuentran diferencias significativas excepto en una, no es seguro que estén alteradas.

Por último, las alteraciones en la toma de decisiones bajo circunstancias ambiguas se pueden explicar basándose en la hipótesis del marcador somático. A continuación, se plantean dos ideas relacionadas con esta hipótesis. La primera de ellas: hasta qué punto las alteraciones descritas en los procesos cognitivos básicos pueden llegar a influir en esta toma de decisiones. En los diferentes estudios las diferencias se limitan al rendimiento en la IGT y no en otras pruebas que evalúan la toma de decisiones. Por consiguiente, el procesamiento cognitivo básico subyacente no estaría relacionado con la disminución del rendimiento en la IGT. La segunda: asumiendo que el procesamiento cognitivo básico no influye en el rendimiento de estas pruebas, es probable que estos pacientes presenten una alteración del marcador somático. La alteración supondría a una disminución de la eficacia de las decisiones. En todos los estudios revisados, los pacientes con narcolepsia con cataplejía parecen tener una “miopía hacia el futuro” y se caracterizan por un patrón

de decisión constante donde prima la recompensa inmediata. A nivel neurobiológico, las alteraciones en el grado de activación de la amígdala durante el procesamiento de emociones podrían llevar a una activación atenuada del marcador somático. Es decir, “la señal de alarma” que generaría el marcador somático se valora como de menor riesgo del que realmente tiene, desembocando en los resultados descritos utilizando la IGT. Por otra parte, la intervención indirecta del sistema hipocretinérgico en la toma de decisiones, mediante la inervación de las estructuras dopaminérgicas, apoya esta hipótesis. Además, hay que tener en cuenta que en el último estudio presentado sobre esta temática no se encuentra ninguna asociación con parámetros del sueño ni de la medicación (Bayard et al., 2013).

2.2.5 Comparación entre las alteraciones cognitivas descritas en diferentes hipersomnias

Durante varios años se ha considerado que las alteraciones cognitivas en la narcolepsia con cataplejía se debían a la ESD. Si este fuera el caso, sería de esperar que las alteraciones fueran similares a las descritas en otras hipersomnias en las que la ESD también es un síntoma característico. Para averiguarlo, algunos estudios han comparado el rendimiento en diferentes pruebas neuropsicológicas, en su mayoría pruebas que evalúan atención sostenida, de pacientes diagnosticados con diferentes tipos de hipersomnia y trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Cuando se compara el rendimiento en tareas de atención sostenida entre pacientes con síndrome de apnea del sueño y pacientes con narcolepsia con cataplejía se registran disminuciones similares o de menor intensidad que la descritas en la narcolepsia (Findley, Suratt, y Dinges, 1999). Diferencias que se vuelven más acusadas según aumenta la duración de la prueba (Findley et al., 1999). Por ejemplo, en un estudio donde se utilizó una prueba de simulación de conducción (denominada *Steer Clear*), que evalúa la atención sostenida durante 30

minutos, se encontraron diferencias significativas en el rendimiento entre los grupos con síndrome de apnea del sueño y con narcolepsia con cataplejía (Kofmel, Schmitt, Hess, Gugger, y Mathis, 2014).

Otro de estos estudios comparó el rendimiento en el *Sustained Attention to Response Task* (SART), tarea que valora la atención sostenida en pacientes diagnosticados de narcolepsia con y sin cataplejía, hipersomnia idiopática y síndrome de apnea del sueño (Van Schie et al., 2012). Estos autores hallaron disminución del rendimiento en esta tarea independientemente del trastorno del sueño diagnosticado. Únicamente las omisiones correlacionaron negativamente con la latencia del sueño, mientras que otras variables registradas por el SART como el tiempo de respuesta o la tasa de error total no correlacionaron con la latencia del sueño registrada en el MSLT. Según estos resultados, la alteración en el mantenimiento de la atención ocurre en todas las hipersomnias, no sólo en la narcolepsia con cataplejía. No obstante, este estudio tiene varias limitaciones, como el reducido tamaño de alguno de los grupos experimentales, o la diferencia significativa de edad entre algunos de ellos, por lo que estos resultados se deben tomar con cautela.

Un estudio comparó el rendimiento en otra prueba de vigilancia, *Psychomotor Vigilance Test*, en otros trastornos que también cursan con ESD (Thomann et al., 2014). En este caso, los grupos experimentales estaban formados por pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejía, síndrome de sueño insuficiente e hipersomnia idiopática. Se encontraron diferencias significativas entre todos los grupos experimentales y el grupo control. Además, tanto los pacientes con hipersomnia idiopática como los de narcolepsia con cataplejía tuvieron un rendimiento menor en comparación con el rendimiento de los pacientes con síndrome de sueño insuficiente.

Por último, se ha comparado el rendimiento en pruebas neuropsicológicas en pacientes con narcolepsia con cataplejía con el de controles tras 32 horas de privación de sueño (Hood y Bruck, 2002). Este estudio tenía el objetivo de comprobar la repercusión de la somnolencia debida a la privación de sueño en el rendimiento cognitivo en personas sanas y compararlo con la ESD de la narcolepsia en la misma tarea. Tras 32 horas de privación, los resultados obtenidos en las medidas de activación eran similares en ambos grupos, sugiriendo que la intensidad de ESD se podía considerar equivalente. Para evaluar el rendimiento cognitivo se utilizó el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT), prueba muy exigente, que valora tanto la memoria operativa como el mantenimiento de la atención y que ha demostrado ser muy sensible al enlentecimiento de la VPI (Lezak et al., 2012). Se hallaron diferencias en el rendimiento del grupo con narcolepsia en el PASAT respecto a los controles tras una privación de sueño de 32 horas. Como concluyen los autores, los pacientes con narcolepsia, aun con niveles equivalentes de ESD a los del grupo control privado de sueño, no son capaces de utilizar los recursos cognitivos necesarios para obtener un rendimiento similar al del grupo control.

2.2.6 Influencia del tratamiento farmacológico en el rendimiento cognitivo de la narcolepsia con cataplejía

Existe poca información acerca de cómo influye el tratamiento farmacológico en el rendimiento en pruebas neuropsicológicas. Algunos estudios han demostrado que el modafinilo tiene un efecto positivo, además de en la ESD, en la fatiga y consecuentemente en la calidad de vida (Becker, Schwartz, Feldman, y Hughes, 2004), así como en la VPI (Saletu et al., 2009). En este último estudio, la VPI se exploró mediante el registro de potenciales evocados y tomografía electromagnética de baja resolución (método de neuroimagen funcional denominado LORETA), encontrándose diferencias respecto a los controles normales en la activación de la corteza prefrontal dorsolateral. Hasta el

momento no hay ningún estudio que haya corroborado esos resultados con pruebas neuropsicológicas. En cuanto a la influencia del oxibato de sodio, un único estudio con un diseño de medidas repetidas ha encontrado diferencias en el SART antes y después de la toma de medicación (van Schie et al., 2016). En esta prueba se observó una disminución de la tasa de errores cuando los pacientes estaban en tratamiento con oxibato de sodio. No obstante, el tiempo de reacción evaluado con otra prueba diferente se mantenía sin cambios en comparación con los registros previos a la toma de la medicación. En el resto de los estudios consultados no se encuentran diferencias en variables neuropsicológicas cuando se compara el rendimiento en pruebas que evalúan atención, memoria y/o funciones ejecutivas en estos pacientes con o sin medicación (Delazer et al., 2011; Naumann et al., 2006; Rieger et al., 2003; Zamarian et al., 2015). Por lo tanto, aunque hay algunos estudios que así lo sugieren, no existe suficiente evidencia para afirmar que la toma de medicamentos específicos para el tratamiento de la sintomatología de la narcolepsia influye en el rendimiento en tareas neuropsicológicas.

2.3 Alteraciones cognitivas subjetivas

Como se ha mencionado, es bastante frecuente que los pacientes con narcolepsia con cataplejía refieran problemas cognitivos; cerca de la mitad de los pacientes se quejan de problemas de esta naturaleza, normalmente relacionados con la memoria (Broughton et al., 1981).

En un estudio se valoró la percepción de la eficacia de la propia memoria en estos pacientes (Hood y Bruck, 1997). Este concepto, que se ha denominado “metamemoria”, hace referencia al conocimiento, capacidad de evaluación y control, de nuestra propia memoria (Tirapu-Ustarroz y Muñoz-Céspedes, 2005) y está estrechamente relacionado con la monitorización de la conducta y las funciones ejecutivas (Fernandez-Duque, Baird,

y Posner, 2000). En este estudio se encontraron diferencias significativas entre grupos, es decir, los pacientes con narcolepsia con cataplejía valoraban peor que los controles sus capacidades mnésicas. Según los autores, la subestimación de sus capacidades conlleva un aumento de la ansiedad ante la realización de la prueba que puede conllevar una disminución en el rendimiento objetivo, lo que refuerza esta apreciación. Sin embargo, estos resultados no coinciden con los obtenidos mediante diferentes baterías neuropsicológicas utilizadas para evaluar la memoria. La falta de correspondencia entre alteraciones objetivas y quejas subjetivas inicialmente se ha relacionado con la somnolencia. Estos autores argumentan que son capaces de “soportarla” sin que ésta tenga repercusiones en su rendimiento, siempre que sea durante un breve periodo de tiempo (Aguirre et al., 1985).

Aunque esta hipótesis cuenta con cierta evidencia empírica, la presencia de quejas subjetivas suele ser multicausal, por lo que se han barajado otras hipótesis, no necesariamente excluyentes, para su explicación. La primera de ellas hace referencia a un error en la atribución del proceso cognitivo afectado. Podría suceder que realmente estas quejas reflejen un problema de atención y concentración más que de memoria. Es posible que lo que estos pacientes interpretan como un problema de memoria sea en realidad un problema de atención. Uno de los estudios presentados anteriormente contempla esta hipótesis e incluye en su metodología un cuestionario de quejas de atención (Zamarian et al., 2015). En él se han registrado diferencias en la percepción de sus capacidades de atención en situaciones de la vida diaria en comparación con controles normales. La puntuación en este cuestionario correlacionó de forma significativa con la puntuación obtenida en la prueba de dígitos, correlación que no se encontró con el AVLT. Por otro lado, también se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones en este cuestionario y medidas de ansiedad, depresión y el grado de somnolencia después de la

evaluación. En el análisis de regresión posterior únicamente la depresión y la somnolencia permanecieron como predictores significativos.

Los resultados del estudio de Zamarian et al. (2015) nos conducen a la segunda hipótesis. Podría ser que las quejas subjetivas de los pacientes reflejen la subestimación de sus capacidades como consecuencia de un estado de ánimo bajo. Esta hipótesis explicaría la falta de correspondencia entre las medidas subjetivas y objetivas encontradas en los diferentes estudios, independientemente del proceso cognitivo en cuestión. No es necesario que las quejas subjetivas se correspondan con la presencia de alteraciones objetivas, ya que no están reflejando una alteración cognitiva específica sino una subestimación de la capacidad personal, relacionado con el pesimismo y la depreciación característica (Mohn y Rund, 2016). A favor de este razonamiento se encuentran diferentes estudios acerca de las alteraciones cognitivas descritas en el trastorno depresivo mayor (Lee, Hermens, Porter, y Redoblado-Hodge, 2012). Por ejemplo, en un estudio reciente han encontrado alteraciones objetivas en pruebas que evalúan VPI y memoria operativa (Mohn y Rund, 2016). En este estudio no se estableció ninguna relación entre la alteración objetiva y las quejas subjetivas, mientras que si se describió entre las quejas y la gravedad del trastorno. Esto lleva a concluir que, en el trastorno depresivo mayor, las alteraciones subjetivas y objetivas tienen un origen diferente y no están necesariamente relacionadas. Esto mismo podría suceder en la narcolepsia con cataplejía, explicando la ausencia de correlación entre las medidas objetivas y los cuestionarios subjetivos. Teniendo en cuenta que la sintomatología depresiva es muy frecuente esta enfermedad, probablemente las quejas subjetivas no estén reflejando una alteración cognitiva.

2.4 Alteraciones emocionales en la narcolepsia con cataplejía:

Comorbilidad con trastornos depresivos y de ansiedad

La prevalencia de trastornos psicopatológicos es más elevada en pacientes con narcolepsia con cataplejía que en la población general. En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos el trastorno psiquiátrico más prevalente en pacientes con narcolepsia fue en primer lugar la fobia social, seguida por el trastorno depresivo mayor; ambos con un porcentaje significativamente más elevado que en la población general (Ver Tabla 2.7).

Tabla 2.7 Frecuencia de los principales trastornos psiquiátricos.

Trastornos psiquiátricos	Frecuencia (%)	
	Narcolepsia (n=320)	Controles (n=1464)
Fobia social	21,1	8,7
Trastorno depresivo mayor	17,1	6,4
Crisis de pánico	12,5	3,9
Trastorno de estrés postraumático	11,3	5,3
Trastorno bipolar	8,5	1,3

Modificado de Ohayon (2013).

Según este estudio, realizado por Ohayon (2013), un 46,4% y un 13,5% de los pacientes con narcolepsia estaban diagnosticados de fobia social y trastorno depresivo mayor respectivamente con anterioridad a la manifestación de la narcolepsia. En contraposición, el diagnóstico de trastorno por crisis de pánico fue posterior en todos los casos al de narcolepsia. En términos generales, el 27% de estos pacientes presenta, además de la narcolepsia, un trastorno del estado de ánimo o de la ansiedad (Ohayon, 2013). Sin embargo, según un reciente estudio aumenta la prevalencia de los trastornos depresivos en la narcolepsia hasta un 35,8% en comparación con el 13% en los controles, mientras que la prevalencia de los trastornos relacionados con la ansiedad se mantiene

alrededor del 25% (Ruoff et al., 2017). Estas cifras son más elevadas que las presentadas anteriormente aunque similares a las obtenidas en otros países (Lee et al., 2017).

2.4.1 Sintomatología depresiva en la narcolepsia con cataplejía

Como se ha mencionado, un elevado porcentaje de los pacientes con narcolepsia con cataplejía ha sido también diagnosticado de trastorno depresivo mayor. Asimismo, se ha registrado una prevalencia de síntomas depresivos, tales como bajo estado de ánimo, que oscila entre un 20 y 50% de los pacientes (Dauvilliers et al., 2009; Vandeputte y Weerd, 2003; Vignatelli, Plazzi, Peschechera, Delaj, y Alessandro, 2011). Algunos estudios refieren puntuaciones similares en los cuestionarios de sintomatología depresiva entre pacientes con narcolepsia con y sin cataplejía (Jara, Popp, Zulley, Hajak, y Geisler, 2011). Por lo tanto, la cataplejía no parece ser tan determinante en el desarrollo de la sintomatología depresiva. La calidad de vida se ve influenciada negativamente por el humor depresivo, siendo el estado de ánimo bajo, junto con la ESD, uno de los predictores más importantes de la misma (Vignatelli et al., 2011). La sintomatología depresiva está estrechamente relacionada con el funcionamiento diario, aún sin alcanzar niveles de significación clínica (Inocente et al., 2014).

Recientemente, se ha sugerido que se da un aumento de los falsos positivos en los cuestionarios utilizados para valorar la sintomatología depresiva en esta enfermedad en los diferentes estudios. Esto es debido al solapamiento existente entre síntomas comunes tanto a la depresión como a la narcolepsia; entre éstos síntomas comunes se encontrarían las alteraciones del sueño nocturno, la variación de peso, la disminución de la concentración, la fatiga y la indecisión entre otros (Fortuyn, Mulders, Renier, Buitelaar, y Overeem, 2011) (Ver Anexo 1). Esto debería llevar a los investigadores a extremar la cautela a la hora de utilizar este tipo de cuestionarios. A pesar de este solapamiento, se ha

sugerido un aumento de la frecuencia de síntomas relacionados con el trastorno depresivo mayor, tales como el humor depresivo, la anhedonia o el llanto, en la narcolepsia con cataplejía (Fortuyn et al., 2010).

Algunos autores han argumentado que la existencia de sintomatología depresiva en pacientes con narcolepsia con cataplejía podría deberse a la disfunción del sistema hipocretinérgico (Pizza, Magnani, Indrio, y Plazzi, 2014). Ésta ha encontrado cierto apoyo en estudios con modelos animales. Sin embargo, los estudios realizados con seres humanos en los que se buscaba una disminución de la concentración de Hcrt en el líquido cefalorraquídeo en pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor no aprecian diferencias (Schmidt et al., 2011). La estabilidad de la sintomatología depresiva a lo largo de 5 años observada por Vignatelli et al. (2011) se podría valorar como una evidencia de esta hipótesis. No obstante, los resultados de este último estudio podrían estar relacionados con el instrumento utilizado para la valoración de la sintomatología depresiva en estos pacientes. Según un estudio reciente en el que se analizó la validez convergente de diferentes cuestionarios de depresión, la escala de depresión de Zung y el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) tienen una similitud moderada (puntuación de 0,5 en un rango 0-1 según el coeficiente de Jaccard) (Fried, 2017). La escala de depresión de Zung se centra en valorar los síntomas somáticos de la depresión (p.ej.: problemas gastrointestinales, variaciones diurnas del estado de ánimo, pérdida de peso), mientras que el BDI-II hace énfasis en los aspectos cognitivos (p.ej.: anhedonia, autocrítica, culpa). Además, el cuestionario de depresión de Zung se diseñó inicialmente para la evaluación de la depresión en población psiquiátrica y no en la población general. Concretamente, se diseñó para la evaluación de personas ya diagnosticadas de trastorno depresivo y familiarizadas con el lenguaje psiquiátrico (Zung, 1965). Teniendo esto en cuenta, la escala de depresión de Zung probablemente no sea el instrumento más adecuado para

valorar la sintomatología depresiva en pacientes con narcolepsia con cataplejía. Además, no se puede obviar la importancia de los factores psicosociales en el desarrollo y mantenimiento de la sintomatología depresiva (Kales et al., 1982). Es conocido que las enfermedades crónicas suponen un factor de riesgo de padecer depresión.

2.4.2 Sintomatología ansiosa en la narcolepsia con cataplejía

La sintomatología ansiosa se puede dar con mayor frecuencia en la narcolepsia con cataplejía que los trastornos del estado de ánimo. A pesar de ello, ha sido mucho menos investigada que la depresión, aunque se ha descrito una relación entre el sistema hipocretinérgico y la respuesta al estrés (Pizza et al., 2014). No obstante, los dos únicos estudios que han valorado la ansiedad mediante el cuestionado de ansiedad estado-rasgo, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (De Zambotti et al., 2014; Filardi et al., 2017). Un estudio realizado por Fortuyn et al. (2010) indicó que más de la mitad de los pacientes con narcolepsia con cataplejía han experimentado ansiedad o crisis de pánico en algún momento de su vida. Las fobias específicas se diagnostican también con bastante frecuencia en esta población, siendo la fobia más frecuente la de sufrir una cataplejía y estar solo o no recibir ayuda, mientras que la situación social más temida es hablar en público a desconocidos.

La explicación acerca de la comorbilidad de los trastornos de esta naturaleza se basa en dos hipótesis, la primera que se relaciona con la fisiopatología de la enfermedad y la segunda que es una consecuencia de la enfermedad y en la relación que se establece con el entorno. Profundizando en esta segunda hipótesis, se ha sugerido que las crisis de pánico y las fobias específicas se podrían desarrollar a raíz de recordar las alucinaciones durante el día (Fortuyn et al., 2011). Por ejemplo, una paciente refería tener miedo a los espacios cerrados, de forma más específica, a estar encerrada en un sarcófago y

comentaba haber experimentado esa misma sensación de forma recurrente durante una alucinación hipnagógica (Fortuyn et al., 2010). En cuanto al desarrollo de la fobia social, estaría relacionado con un intento de control por parte del paciente de las cataplejas, evitando así las situaciones que podrían desencadenar estas crisis. De forma similar, también se podría relacionar con el sentimiento de vergüenza ante el miedo al rechazo social por haber sufrido una cataplejía. Otros estudios han encontrado que los pacientes intentan minimizar la respuesta ante estímulos emocionales y desarrollan diferentes estrategias de afrontamiento de la ansiedad (De Zambotti et al., 2014). Una de estas estrategias es la evitación que puede originar la fobia social antes mencionada. También se han registrado con el inventario multifásico de personalidad de Minnesota (MMPI), determinadas características de personalidad, con elevaciones significativas en las escalas de ansiedad e introversión social (Beutler, Ware, Karacan, y Thornby, 1981). No obstante, según estos estudios, estos rasgos de personalidad no son específicos de la narcolepsia, sino que se encuentran en otras patologías que cursan con ESD (Stepanski, Markey, Zorick, y Roth, 1990). Para terminar, aunque clásicamente el análisis funcional de estas conductas se ha basado en la cataplejía, éste no es el síntoma más importante ni más incapacitante según los pacientes. De hecho, no existen estudios que señalen una relación entre las medidas de ansiedad y la gravedad de la cataplejía. De este modo, la ESD podría jugar un papel mucho más destacado en el mantenimiento de los trastornos de la ansiedad de lo que se le ha atribuido hasta el momento.

2.5 Estudios de neuroimagen en la narcolepsia con cataplejía

Para finalizar el capítulo, se exponen algunos de los hallazgos más importantes obtenidos con técnicas de neuroimagen. Para investigar los cambios estructurales en el cerebro se ha utilizado principalmente la resonancia magnética nuclear. Los resultados se han procesado con técnicas como la morfometría basada en voxel, para analizar pequeños

cambios estructurales, o con imágenes por tensor de difusión para analizar la distribución de la sustancia blanca.

Diferentes estudios han encontrado pérdida de sustancia gris en regiones prefrontales y temporales (Brenneis et al., 2005; Joo et al., 2011; Scherfler et al., 2012), en concreto se han hallado disminuciones del tamaño del núcleo *accumbens* y del hipotálamo en diferentes estudios (Draganski et al., 2002; Kim et al., 2009; Nemcova et al., 2015). Sin embargo, un estudio ha encontrado una disminución del volumen de la amígdala en estos pacientes que no se describió en los estudios anteriores, mientras que no encuentra diferencias en el núcleo *accumbens* (Brabec et al., 2011). Por otra parte, se ha descrito un aumento de volumen correspondiente al córtex prefrontal dorsolateral. Según los autores, podría ser la base biológica de un proceso de compensación para contrarrestar las alteraciones cognitivas (Schaer, Poryazova, Schwartz, Bassetti, y Baumann, 2012). También se ha descrito una disminución del tamaño de áreas del lóbulo temporal y frontal, en particular del córtex cingulado anterior y el córtex orbitofrontal (Scherfler et al., 2012). En este estudio también se ha encontrado aumento de la difusividad media, lo que se considera una medida indirecta de pérdida neuronal, en el núcleo dorsal del rafe y en el área tegmental ventral, áreas inervadas por neuronas hipocretinérgicas. No obstante, estos resultados no han sido replicados por lo que deben tomarse con cautela. Respecto a la sustancia blanca, se ha encontrado disminución de la integridad de los axones en el córtex orbitofrontal, el córtex cingulado anterior y el cuerpo calloso (Park et al., 2016; Scherfler et al., 2012). Otro estudio encontró cambios microestructurales en la amígdala, cambios que no se observan en los pacientes diagnosticados de narcolepsia sin cataplejía y en controles normales (Nakamura et al., 2013). Este hallazgo refuerza los resultados citados anteriormente sobre el papel de la amígdala en la fisiopatología de la cataplejía.

Los estudios de neuroimagen funcional son más escasos y están relacionados principalmente con el procesamiento emocional (los más relevantes se han descrito anteriormente). Utilizando la tomografía por emisión de positrones, se ha encontrado una disminución de la perfusión cerebral durante vigilia en el hipotálamo, áreas hipocámpicas, núcleo caudado, tálamo, circunvolución del cíngulo y córtex fronto-parietal (Joo et al., 2005). Estos resultados concuerdan con los aportados por los estudios estructurales.

Los datos obtenidos por estudios tanto estructurales como funcionales muestran una alteración del hipotálamo, concordante con la fisiopatología de la enfermedad. También se han encontrado diferencias en distintos componentes del sistema límbico, cambios que podrían estar relacionados con la cataplejía y las alteraciones en el procesamiento emocional. Tanto las diferencias estructurales como las funcionales encontradas en el córtex parecen apoyar la existencia de alteraciones neuropsicológicas por su estrecha implicación en procesos como la atención, la memoria o las funciones ejecutivas. Sin embargo, no todos los estudios hallan las mismas alteraciones aun utilizando las mismas técnicas de neuroimagen; por lo tanto, estos resultados no son determinantes y deben ser tomados con cautela ya que tienen numerosas limitaciones (O'Bryne, Salimi, y Dang-Vu, 2016).

Capítulo 3: Hipótesis y Objetivos

3.1 Marco teórico e hipótesis

En base a la revisión de la literatura realizada se puede concluir que no existe un perfil definido en cuanto a la relación de las alteraciones neuropsicológicas en la narcolepsia con cataplejia. Los principales resultados se observan principalmente en pruebas que evalúan distintos tipos de atención, así como, de las funciones ejecutivas. La atención sostenida y, en relación con las funciones ejecutivas, la inhibición y la fluidez verbal son las funciones cognitivas que han mostrado resultados más consistentes a lo largo de los diferentes estudios revisados. Sin embargo, hasta el momento no se ha controlado el efecto tanto la duración de la tarea, y por consiguiente la capacidad de mantener la atención, como de la influencia de la VPI en la ejecución de otras pruebas. En contraposición, la mayoría de los estudios valoran la influencia de la ESD y de la depresión tanto en el rendimiento en las diferentes pruebas neuropsicológicas, como su papel en la presencia de alteraciones cognitivas subjetivas.

Conforme a los resultados presentados en la revisión se plantean las siguientes hipótesis:

- a) Los pacientes con narcolepsia y cataplejia se caracterizan por presentar una disminución del rendimiento en tareas que evalúan atención sostenida.
- b) El rendimiento en tareas que evalúan procesos como la inhibición de respuestas automáticas y la fluidez verbal será menor en comparación con el grupo control, así como la prueba de dígitos en orden creciente que evalúa el SEC, sistema de la memoria operativa.
- c) Parte de esta disminución en el rendimiento podría estar influenciada por dos factores que no se han tenido en cuenta hasta ahora, el primero de ellos, relacionado con la duración de la tarea, independientemente del proceso cognitivo en cuestión; y el segundo de ellos la influencia de la VPI en el rendimiento.

- d) El grupo experimental obtendrá puntuaciones más elevadas en el cuestionario de sintomatología depresiva y en la subescala ansiedad como rasgo en comparación con el grupo control.
- e) La severidad de la cataplejia se asocia con mayores puntuaciones en el cuestionario de ansiedad, concretamente en la subescala ansiedad-rasgo.
- f) Es de esperar que una pobre percepción sobre sus capacidades de concentración y memoria se relacione de forma significativa con las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de ansiedad, pero no con los resultados de las pruebas neuropsicológicas.
- g) Así como los años de evolución de la enfermedad que se relacionarán con menores puntuaciones en el cuestionario de sintomatología depresiva y de ansiedad.

3.2 Objetivos

El objetivo general de este trabajo es contribuir al conocimiento de las características neuropsicológicas de la narcolepsia con cataplejia, así como de la relación que se establece entre estas, las características clínicas y psicopatológicas de la enfermedad.

De forma más específica:

- a) Valorar el rendimiento en tareas que evalúan diferentes tipos de atención y componentes de las funciones ejecutivas en comparación con el grupo control.
- b) Identificar los procesos cognitivos relacionados con la disminución del rendimiento en las pruebas.
- c) Examinar la influencia de las características clínicas de la narcolepsia con cataplejia en el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas.

- d) Verificar la alta prevalencia de sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejía y explorar la posible relación que se establece entre estas, las variables clínicas y los resultados en las pruebas neuropsicológicas.

Capítulo 4: Material y métodos

4.1 Sujetos

La muestra total del presente estudio es de 56 sujetos, clasificados en dos grupos independientes: grupo experimental (n=28) y grupo control (n=28). El grupo experimental lo forman pacientes adultos (rango de edad: 18 – 65 años; sexo: 16 hombres y 12 mujeres) previamente diagnosticados de narcolepsia con cataplejía según los criterios diagnósticos de la ICSD-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2014) (Ver Tabla 1.1) y de acuerdo con el protocolo de la *European Narcolepsy Network*, en la Unidad de Sueño y Epilepsia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Los criterios para inclusión y exclusión en el grupo experimental fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión: pacientes entre 18 y 65 años diagnosticados de narcolepsia con cataplejía según los criterios de la ICSD-3.
- Criterios de exclusión: existencia de un trastorno psiquiátrico u orgánico con posible afectación demostrada a nivel cognitivo en la literatura y/o una puntuación en el BDI-II ≥ 17 .

Inicialmente se seleccionaron 31 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para participar en el estudio como parte del grupo experimental, dos de ellos se excluyeron por estar diagnosticados de un trastorno psiquiátrico y un último paciente por superar el punto de corte en el BDI-II. El tamaño de la muestra final en el grupo experimental fue 28 sujetos. El grupo control lo formaron sujetos adultos (rango de edad: 18-65 años, sexo: 16 hombres y 12 mujeres) seleccionados de entre la población general. Para el grupo control se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Parentesco con los sujetos del grupo experimental.

- Existencia de un trastorno psiquiátrico u orgánico con posible afectación demostrada a nivel cognitivo en la literatura y/o una puntuación en el BDI-II ≥ 17 .
- Una puntuación en el cuestionario de somnolencia de Epworth >10 .

Se seleccionaron 29 participantes de la población general, de los cuales uno de ellos fue excluido por superar el punto de corte en el cuestionario de somnolencia de Epworth. El tamaño de la muestra final en el grupo control fue 28 sujetos. Ninguno de los participantes en el presente estudio, ni del grupo experimental ni del grupo control, habían realizado anteriormente una evaluación neuropsicológica, ni tenían experiencia en ninguna de las pruebas neuropsicológicas aplicadas.

4.2 Procedimiento

El estudio se realizó en la Unidad de Sueño y Epilepsia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y se atuvo a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association, 2013). El protocolo de la investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Todos los participantes en este estudio firmaron el consentimiento informado, previa lectura de la hoja de información y después de responder a todas las dudas que hayan podido surgir durante la lectura de la misma.

El reclutamiento de grupo experimental se hizo desde la propia Unidad de Sueño contactando telefónicamente con los posibles participantes. Para el reclutamiento del grupo control se pidió a los profesionales del hospital que comentaran el estudio entre sus conocidos, familiares y otros profesionales.

Una vez seleccionada la muestra, el protocolo para la realización de la batería de pruebas neuropsicológicas fue el mismo para ambos grupos y se puede dividir en tres fases. La primera de información a los participantes; la segunda de recogida de datos

sociodemográficos y clínicos relevantes para el estudio o que pudieran suponer un criterio de exclusión y la tercera fase que consistió en la evaluación neuropsicológica. A continuación, se detalla el procedimiento seguido en las diferentes fases. En la primera fase se les entregó a los pacientes una hoja de información sobre el estudio en el que se proponía su participación, si no tenían ninguna objeción al respecto procedían a firmar el consentimiento informado. A continuación, en la segunda fase se llevó a cabo una entrevista semi-estructurada con el objetivo de recoger datos sociodemográficos y variables clínicas y tratamiento farmacológico actual en el caso de que lo hubiere y se aplicaron los cuestionarios de ESD, sintomatología depresiva y ansiedad. En el caso de que no se cumpliera ningún criterio de exclusión se procedió a la tercera fase, la realización de la batería neuropsicológica. Los sujetos primero completaron las pruebas de tiempo de reacción por ordenador y posteriormente el resto de las pruebas estandarizadas en orden aleatorio. Para finalizar, se les pidió que volvieran a contestar el cuestionario de somnolencia de Stanford con el objetivo de registrar la somnolencia subjetiva posterior a la evaluación.

El horario de evaluación fue de 9.30 a 13.00 horas, con una duración aproximada de 90 minutos por participante. Las pruebas se realizaron únicamente por la mañana con el objetivo de controlar las variaciones de rendimiento cognitivo a lo largo de día, demostradas en personas sin patología (Gabehart y Van Dongen, 2017) y en pacientes con narcolepsia y cataplejía (van Schie et al., 2016). Por otra parte, la duración máxima aproximada de la batería (90min) se ajusta a las recomendaciones realizadas por diferentes neuropsicólogos expertos para evitar la fatiga en el evaluado (Lezak, Howieson, Bigler, y Tranel, 2012; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, Pelegrín-Valero, y Albéniz-Ferreras, 2005).

4.3 Medidas: Entrevista, cuestionarios y test neuropsicológicos

4.3.1 Entrevista

En una entrevista semiestructurada se registraron los datos sociodemográficos básicos: edad, sexo, nivel educativo máximo alcanzado y ocupación laboral. El nivel educativo se operativizó de la siguiente manera: a.) educación primaria; b.) educación secundaria; c.) formación profesional y d.) educación universitaria o posterior. La ocupación laboral se dividió en las siguientes categorías: a.) estudiante; b.) desempleado; c.) trabajo no cualificado; d.) trabajo cualificado; e.) trabajo cualificado superior y f.) prejubilado. Las categorías de trabajo cualificado y cualificado superior se diseñaron para reflejar los casos en los que un individuo desempeña un trabajo que aun siendo cualificado es de menor categoría que el esperable para su nivel de estudios. En la misma entrevista también se han registrado datos de interés clínico como el año de diagnóstico de la enfermedad, los años de evolución, así como la presencia de sintomatología propia de la enfermedad en las dos semanas previas a la participación en el estudio y la toma de medicación. Sólo se clasificó a los sujetos en la categoría “sin tratamiento farmacológico” cuando llevaban más de un mes sin tomar medicación. Por último, las crisis de cataplejía se valoraron utilizando una escala tipo Likert (ver Tabla 4.1) propuesta por Dauvilliers et al., (2001) y utilizada por la EU-NN (Luca et al., 2013).

Tabla 4.1 Escala de severidad de la cataplejía.

Puntuación	1	2	3	4	5
N.º crisis cataplejía	≤ 1 al año	≥ 1 al año ≤ 1 al mes	≥ 1 al mes ≤ 1 a la semana	≥ 1 a la semana ≤ 1 diaria	≥ 1 diaria

4.3.2 Cuestionarios

4.3.2.1 Evaluación de la excesiva somnolencia diurna

4.3.2.1.1 Cuestionario de somnolencia de Epworth

Cuestionario de tipo autoevaluación de 8 ítems cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ESD durante el último mes (Johns, 1991). El sujeto puntúa la probabilidad de quedarse dormido en diferentes situaciones de la vida cotidiana en una escala tipo Likert, de 0 (“no me dormiría nunca”) a 3 (“es muy probable que me duerma”). Según un estudio realizado en población española la media se sitúa en $6,11 \pm 2,9$, el punto de corte se establece entre una puntuación de 9 y 10 (Izquierdo-Vicario, Ramos-Platón, Conesa-Peraleja, Lozano-Parra, y Espinar-Sierra, 1997).

4.3.2.1.2 Cuestionario de somnolencia de Stanford

Cuestionario cuyo objetivo es valorar la presencia de ESD en el momento de la evaluación (Hoddes, Zarcone, Smythe, Phillips, y Dement, 1973). Para ello se aplica tanto antes como después de la realización de las pruebas. Los participantes tienen que seleccionar en una escala tipo Likert la frase que mejor describa su grado de activación en el momento actual. La escala varía desde “1” que corresponde a un nivel de activación óptimo “Me siento en plena forma y lleno de vitalidad, alerta, totalmente despierto”, hasta una puntuación de “7 – Casi dormido, en el comienzo del sueño, sin combatir el sueño”.

4.3.2.2 Evaluación de la sintomatología depresiva y la ansiedad

4.3.2.2.1 Inventario de depresión de Beck

Cuestionario de tipo autoevaluación cuyo objetivo es cuantificar la intensidad de la sintomatología depresiva tanto en poblaciones sanas como clínicas (Beck, Steer, y Brown, 1996). Está compuesto por 21 ítems, que se corresponden con la mayoría de

criterios diagnósticos del episodio depresivo mayor del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1995). Cada ítem se desglosa en cuatro afirmaciones que reflejan la severidad de la sintomatología y se deben responder utilizando como marco de referencia temporal las dos últimas semanas. El manual proporciona diferentes puntos de corte en función de la gravedad de la sintomatología depresiva. Para este estudio se ha utilizado la puntuación ≥ 17 como criterio de exclusión siguiendo las recomendaciones aportadas por el manual para su aplicación en estudios de investigación (Sanz y Vazquez, 2011).

4.3.2.2.2 Inventario de ansiedad estado-rasgo

El inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI) es un cuestionario de tipo autoevaluación con dos escalas diferenciadas de 20 ítems cada una (Spielberger, Gorsuch, y Lushene, 1970). Estos ítems se valoran en una escala tipo Likert, que varía de “0 – nada” a “3 – mucho”. Las escalas valoran dos constructos diferentes de la ansiedad; en la primera subescala se evalúa la ansiedad como estado, es decir en el momento de la evaluación, y la segunda subescala como rasgo de personalidad. Se definen de la siguiente manera: a) Ansiedad/Estado (STAI-E): “condición emocional transitoria [...], que se caracteriza por sentimientos subjetivos, conscientemente percibidos, de tensión y aprensión [...]. Puede variar con el tiempo y fluctuar en intensidad” (Buela-Casal, Guillén-Riquelme, y Seisdedos Cubero, 2011, p.10); b) Ansiedad/Rasgo (STAI-R): propensión a la ansiedad en “la que difieren los sujetos en su tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras” (Buela-Casal, et al, 2011, p.10).

4.3.3 Evaluación neuropsicológica

Para el diseño de la batería neuropsicológica nos hemos basado en los modelos teóricos descritos anteriormente así como en la propuesta de Tirapu-Ustárrroz et al (2005) (Ver Tabla 4.2). En la elaboración de la batería se ha hecho especial énfasis en la

evaluación de la atención y algunos componentes concretos de las funciones ejecutivas. Principalmente aquellos procesos sobre los que no hay suficiente acuerdo como para poder afirmar su alteración. Sin embargo, aquellos procesos cognitivos que en diferentes estudios han demostrado un funcionamiento óptimo en la narcolepsia con cataplejia no se han valorado.

Tabla 4.2 Funciones cognitivas y pruebas estandarizadas utilizadas.

Función cognitiva	Prueba estandarizada
Velocidad de procesamiento	TMT-A/Stroop Láminas P y C
Atención selectiva	Stroop PC
Atención alternante	TMT-B
Memoria operativa	Dígitos /Aritmética
Inhibición de respuestas automáticas	Stroop I
Fluidez verbal	FAS/Fluidez semántica
Planificación	Test del zoo/Test de la búsqueda de la llave

TMT: *Trail Making Test*

4.3.3.1 Trail Making Test

Prueba que originariamente formaba parte de la “*Army individual battery test*” (AIBT, 1944), muy sensible al deterioro de las funciones cognitivas. Consta de dos partes, en la primera el sujeto debe unir lo más rápido posible una serie de círculos numerados mediante una línea y en la segunda el sujeto debe alternar entre dos secuencias automatizadas números y letras de forma consecutiva y lo más rápido posible (Ver Figura 4.1).

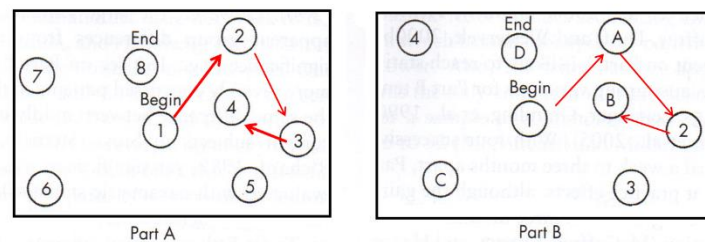


Figura 4.1 *Trail Making Test*. Ejemplo de realización de la prueba. Modificado de Lezak, Howieson, Bigler, y Tranel (2012).

Aunque ambas partes comparten un factor común, como es la memoria operativa, se considera que las dos partes del test (TMT-A y TMT-B) miden fundamentalmente aspectos diferenciados de la cognición (Sánchez-Cubillo et al., 2009). En la realización el TMT-A están implicados procesos como la coordinación visomotora o la VPI, mientras que el TMT-B se relaciona con la atención alternante y la flexibilidad cognitiva. En este estudio se ha registrado el tiempo que el sujeto tarda en completar cada una de las dos partes; para su corrección se han utilizado las normas de Reitan (1958), además se han calculado dos índices que aumentan la cantidad de información que aporta la prueba.

- La diferencia B-A: de esta forma se suprime el componente de velocidad (Strauss, Sherman, y Spreen, 2006)
- El cociente B/A: esta puntuación se asocia con la flexibilidad cognitiva pero no con la velocidad de procesamiento (Oosterman, Vogels, et al., 2010; Sánchez-Cubillo et al., 2009)

4.3.3.2 Stroop. Test de colores y palabras

El test de Stroop se ha considerado clásicamente como una prueba que evalúa la resistencia a la interferencia (Golden, 1978; Nigg, 2000). Durante la realización del test se debe suprimir activamente una respuesta dominante y automática (MacLeod, 1991), por lo que también se ha utilizado para evaluar la inhibición de una respuesta automática (Friedman y Miyake, 2004). Esta prueba se divide en tres láminas en las que el sujeto debe leer o nombrar lo más rápido posible: a) palabras monocromáticas (Stroop P); b) colores (Stroop C); c) denominación del color de las letras independientemente del significado de la palabra (Stroop PC) (Ver Figura 4.2). Las dos primeras láminas se pueden utilizar como una estimación de la VPI del individuo (Ríos-Lago et al., 2008), mientras que la tercera se considera una medida de la atención selectiva (Ríos-Lago et al.,

2012). El manual también aporta una fórmula para calcular el índice de interferencia pura, esto es sin la influencia de la VPI y es la siguiente:

$$Interferencia = PC - \frac{(C \times P)}{(C + P)}$$

Donde P, C y PC, son las puntuaciones en la lámina de palabras, color y palabra-color respectivamente. El índice de interferencia se interpreta de forma inversa, cuanto mayor es su puntuación, el individuo es menos susceptible a la interferencia (Golden, 2007). En este estudio se han registrado la producción verbal del individuo durante 45 segundos en cada lámina o *subtest*, y se ha calculado el índice de interferencia pura.

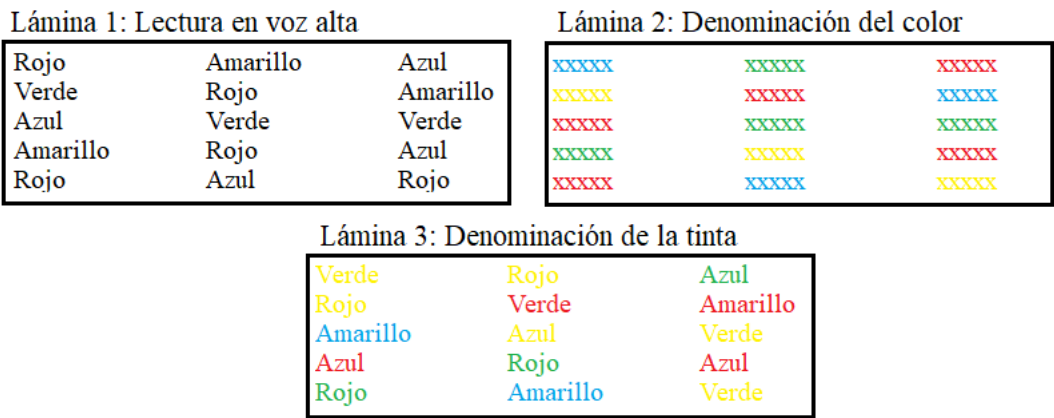


Figura 4.2 Ejemplo de las láminas del test de Stroop

4.3.3.3 Dígitos de la escala de inteligencia de Wechsler

Su principal función es la evaluación de la memoria operativa (Wechsler, 2012). Está formado por tres *subtests* en los que el individuo debe reproducir series de números, cuya longitud va aumentando, en orden directo; inverso y creciente en función del *subtest*. Aunque en general se considera que Dígitos valora la memoria operativa, se puede considerar que cada *subtest* valora un aspecto diferenciado de la misma (Lezak, Howieson, Bigler, y Tranel, 2012).

- Dígitos en orden directo: proporciona información sobre la capacidad del individuo de almacenar información verbal temporalmente. Su realización se relaciona con la utilización del bucle fonológico. (Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, Pelegrín-Valero, y Albéniz-Ferreras, 2005).
- Dígitos en orden inverso y dígitos en orden creciente: se relaciona tanto con el mantenimiento como manipulación de la información, es decir con el SEC.

Cada vez que una serie sea repetida correctamente se valora con un punto. La puntuación máxima en el *subtest* de dígitos directos es de 16 puntos y de 14 en los otros dos *subtests*. En el análisis estadístico se analizarán tanto en su conjunto como por separado como proponen otros autores (Reynolds, 1997).

4.3.3.4 Aritmética de la escala de inteligencia de Weschler

El objetivo principal de esta prueba es valorar la memoria operativa (Wechsler, 2012). Según el manual, una correcta ejecución de esta prueba “se relaciona con la manipulación de las representaciones mentales, la concentración, la atención, la memoria a corto y a largo plazo, la capacidad de razonamiento numérico y la agilidad mental” (Wechsler, 2012, p.15). De forma más específica se considera que en la realización de una tarea de cálculo mental está implicada la memoria operativa visoespacial en mayor medida que la verbal, es decir la agenda visoespacial y el SEC (Clearman, Klinger, y Szűcs, 2017). Compuesto por 22 ítems, de dificultad creciente que han sido diseñados para disminuir la demanda de comprensión verbal y razonamiento matemático (Lezak, et al., 2012). Al sujeto se le da 30 segundos para resolver cada problema, pero a diferencia de ediciones anteriores de la escala de inteligencia de Weschler (WAIS) en la cuarta edición se han eliminado las bonificaciones por tiempo.

4.3.3.5 Fluidez verbal

Este tipo de pruebas valoran tanto la capacidad de acceso al léxico así como “la activación de procesos ejecutivos mediante los cuales se llevan a cabo las estrategias adecuadas para la búsqueda de las palabras” (Tirapu-Ustárrroz, et al., 2017, p.81). Las pruebas de fluidez verbal se dividen en fonológicas y semánticas.

4.3.3.5.1 “Controlled Oral Word Association Test”

También conocido como “FAS”, es una prueba de fluidez fonológica donde el individuo tiene un minuto para producir el mayor número de palabras posible que empiezan por una letra determinada (F, A y S), omitiendo nombres propios y palabras derivadas (Benton, Hamsher, y Sivan, 1994). Se valoran tanto las palabras validas producidas en cada subtarea como la suma de estas. En este tipo de tareas el sujeto debe recuperar y producir palabras en función de una categoría fonológica. Para ello los sujetos deben inhibir la activación automática de palabras asociadas semánticamente y recurrir a estrategias de selección de palabras no habituales (Shao, Janse, Visser, y Meyer, 2014). Es una tarea muy poco habitual en el día a día. Por estas razones las tareas de fluidez fonológica se consideran más exigentes que su equivalente semántico (Lezak et al., 2012).

4.3.3.5.2 Fluidez semántica

Las reglas son similares a las tareas de fluidez fonológica, el sujeto debe producir el mayor número posible de nombres perteneciente a la categoría indicada (animales) evitando las categorías supraordenadas (p.ej. pez), las razas distintas del mismo tipo de animal o los diminutivos (Peña-Casanova, 2005). En una tarea de este tipo el sujeto produce y recupera las palabras basándose en la relación entre conceptos dentro de una misma categoría (p.ej.: la etiqueta y los miembros de esa categoría). Además, es una tarea

bastante frecuente en la vida diaria (p.ej.: elaborar una lista de compra). Las pruebas de fluidez semántica poseen una estructura de la que carecen las pruebas de fluidez fonológica (Lezak et al., 2012). Esta estructura le sirve al sujeto como guía o punto de inicio para facilitar el acceso a las diferentes categorías en las que está organizado el léxico. Esto disminuye considerablemente la exigencia de la tarea.

4.3.3.6 Mapa del Zoo

El mapa del zoo forma parte de la batería para la evaluación conductual del síndrome disejecutivo (por sus siglas en inglés, BADS) (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, y Evans, 1996). Esta prueba valora la capacidad de planificación del individuo bajo dos condiciones: la primera, donde la estructura es mínima y tiene una alta exigencia cognitiva y la segunda donde la estructura es elevada (Lezak et al., 2012). En la parte A el sujeto debe planificar su propia ruta, mientras que en la parte B debe seguir una estrategia impuesta. En esta prueba el sujeto debe planificar una ruta para visitar una serie de lugares siguiendo unas reglas (Ver Anexo 2). Las instrucciones de esta prueba están en la misma hoja de respuesta para evitar en la medida de lo posible el uso de la memoria operativa. Se han registrado las puntuaciones según indican las instrucciones del manual además del tiempo de realización de ambas partes.

4.3.3.7 Búsqueda de la llave

Esta prueba forma parte de la batería BADS (Wilson et al., 1996). Se presenta al sujeto una hoja con un cuadrado de 100mm de lado y con un punto a 50mm del cuadrado (Ver Anexo 2). Se le dan las siguientes instrucciones:

“Imagina que este cuadrado es un prado. En alguna parte del prado has perdido tus llaves. No sabes exactamente donde ya que has estado por todo el campo. Lo único que sabes con certeza es que están en alguna parte del prado. Empezando por este punto quiero que

dibuje una línea con el lápiz mostrándome por donde caminaría para buscar en el campo de forma que esté totalmente seguro de que encontraría sus llaves estén donde estén” (Wilson, et al., 1996, p.6).

Este test fue diseñado para evaluar de forma ecológica las funciones ejecutivas. Específicamente se ha descrito como un test que evalúa la generación de estrategias y la monitorización de la conducta (Wilson et al., 1996). Para su corrección se han seguido las normas aportadas por el manual (Wilson, et al., 1996).

4.3.4 Evaluación de la atención sostenida mediante pruebas por ordenador

Para la evaluación de la atención, además de las pruebas estandarizadas se ha optado por aplicar unas pruebas por ordenador para evaluar el mantenimiento de la atención bajo diferentes condiciones. Implementadas por el Servicio de Instrumentación de la facultad de Psicología de la Universidad Complutense de Madrid, estas pruebas son similares al SART (Robertson, Manly, Andrade, Baddeley, y Yiend, 1997), utilizada en otros estudios con pacientes con narcolepsia (Fronczek, Middelkoop, van Dijk, y Lammers, 2006). Se han desarrollado tres pruebas diferentes que se describen a continuación, las instrucciones utilizadas para cada prueba pueden consultarse en el Anexo 3. En todas las pruebas por ordenador se han registrado los siguientes parámetros: el número total de aciertos, omisiones y falsos positivos además del tiempo de reacción medio en cuanto a la pulsación del estímulo diana (acierto). También se han registrado estas mismas variables, pero en cada minuto de los cinco de duración total de cada prueba.

4.3.4.1 Tarea de tiempo de reacción simple (TRS)

En esta prueba aparece una circunferencia en la pantalla formada por otras circunferencias menores (Ver Figura 4.3). Una de ellas es un círculo que va avanzando posiciones. El sujeto debe apretar una tecla del ordenador cuando ese círculo avance dos

posiciones en vez de una. La duración de la prueba es de 5 minutos y el círculo avanza a una velocidad de una posición por segundo.



Figura 4.3 Ejemplo de la prueba TRS.

4.3.4.2 Tarea de tiempo de reacción múltiple (TRM)

El sujeto debe apretar una tecla diferente dependiendo del lugar de la pantalla donde aparezcan un asterisco [*] (Ver Figura 4.4). Los estímulos permanecen en la pantalla 250 ms y el tiempo entre estímulos es de un segundo, la posición en la que aparecen los estímulos es aleatoria. La duración total de la prueba es de 5 minutos.



Figura 4.4 Ejemplo de la posición en la aparición de los estímulos diana.

4.3.4.3 Tarea de tiempo de reacción complejo (TRC)

Esta prueba se diseñó con el objetivo de aumentar la complejidad de la tarea. En esta prueba aparece un número de tres cifras en la pantalla y el sujeto tiene que presionar una tecla si todos los números son impares o pares (Ver Figura 4.5).



Figura 4.5 Ejemplo del orden de presentación de la tarea TRC.

El estímulo se presenta durante 250 ms y el individuo dispone de 1 segundo para realizar el juicio de los números y emitir una respuesta. En esta prueba los individuos deben realizar un juicio (números pares/impares) antes de emitir la respuesta. La duración total de la prueba es de 5 minutos.

4.4 Análisis estadístico

Este es un estudio *cuasi* experimental, transversal, con un diseño de casos y controles. En el análisis descriptivo de ambas muestras se presentan la media junto con la desviación típica en cada una de las variables cuantitativas registradas, así como la frecuencia en el caso de las variables cualitativas. Se ha comprobado si la distribución de las variables se ajusta a una distribución normal mediante el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff (Lilliefors, 1967). En aquellas variables en las que no se puede asumir que su distribución se ajuste a la curva normal se han analizado utilizando estadísticos no paramétricos. Como alternativa a la *t* de Student se ha calculado la *U* de Mann-Whitney (Mann y Whitney, 1947) o en sustitución del análisis del varianza (ANOVA) la *H* de Kruskal-Wallis (Kruskal y Wallis, 1952). Para valorar la intensidad de la asociación se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson como medida del tamaño del efecto. Para la interpretación del coeficiente de correlación nos hemos basado en la propuesta de regla general de Cohen (1992), y de forma adicional hemos tenido en cuenta otros criterios de interpretación más actuales como los sugeridos por Ferguson (2009). Para el contraste de hipótesis en las variables categóricas se ha utilizado la prueba ρ de Spearman (Spearman, 1904). En todo el análisis estadístico se ha establecido el nivel de significación habitual, $p < 0,05$.

En varias de las pruebas utilizadas se registra la puntuación de una misma tarea en diferentes momentos temporales (p.ej. tareas de tiempo de reacción). Con el objetivo

de analizar de forma pormenorizada estos resultados se ha utilizado un ANOVA con medidas repetidas con el grupo de pacientes con narcolepsia y el grupo de control como factor intersujetos. Cuando no se ha podido asumir esfericidad multi-muestra, calculada mediante la prueba W de Mauchly y la prueba M de Box, se ha seguido el protocolo sugerido por Pardo y San Martín (2015) que se resume a continuación. Primero se utiliza la aproximación multivariada (traza de Pillai, λ de Wilkis, traza de Hotelling, y raíz mayor de Roy). Si con estos estadísticos no se rechaza la hipótesis nula nos basamos en las estimaciones para ε por Greenhouse-Geiser, más conservadora que Huynh-Feldt. Como medida del tamaño del efecto se ha utilizado η^{2p} .

Teniendo en cuenta los datos expuestos en la revisión teórica, fue necesario realizar un análisis de covarianza (ANCOVA) en algunas de las variables. Este análisis se realizó con el objetivo de controlar la influencia de la VPI en el rendimiento en las pruebas de fluidez verbal. De esta forma se ha buscado minimizar el error tipo I en la interpretación de los resultados. El índice del tamaño del efecto utilizado es η^{2p} . También se ha controlado la influencia de la memoria operativa en el rendimiento de las tareas TRM y TRC. En este caso hemos optado por utilizar un análisis de regresión logística porque no se cumplían todos los supuestos necesarios para realizar el ANCOVA. Para el control de la VPI se ha seleccionado como covariable los resultados en la primera lámina del test de Stroop y para el control de la memoria operativa se ha seleccionado los resultados en la tarea de dígitos en orden creciente.

Además, se ha utilizado un análisis multivariante para comprobar cuáles de las pruebas utilizadas discriminan mejor entre ambos grupos. Como la variable dependiente es dicotómica (Narcolepsia/Control) se utilizó el análisis de regresión logística por pasos. El primero de estos análisis se llevó a cabo utilizando como variables independientes las tareas de tiempo de reacción, y el segundo de ellos incluyendo tanto los resultados en las

tareas neuropsicológicas estandarizadas como los resultados el análisis anterior. Se ha utilizado el método de selección por pasos hacia delante y, como criterio de entrada y salida, la razón de verosimilitud. Antes de realizar el segundo análisis de regresión fue necesario reducir el número de variables a introducir en el modelo. Se siguieron los siguientes criterios: 1ª) Test y pruebas en cuyo rendimiento es distinto entre los grupos; 2ª) Eliminación de las pruebas que evaluaban un mismo proceso o formaban parte de una misma prueba; 3ª) Eliminación de las variables que no cumplían el supuesto de linealidad y de no colinealidad. En base a estos criterios las variables independientes seleccionadas fueron las siguientes: aritmética, FAS, test de la búsqueda de la llave, aciertos en las tareas de TRM y TRC y tiempo de reacción medio en la tarea TRM. De forma adicional se comprobó si el modelo estaba bien ajustado utilizando el test de Hosmer y Lemeshow. En relación con los estadísticos que permiten valorar la relación entre las covariables y la variable dependiente se utilizó tanto la R^2 de Cox y Snell como la de Nagelkerke. Estos estadísticos indican el porcentaje en el que las covariables introducidas en el modelo reducen el desajuste del modelo nulo.

Por último, se ha analizado únicamente el grupo de narcolepsia con cataplejía, con el objetivo de valorar la influencia de la sintomatología de la enfermedad, los años de evolución y la influencia del tratamiento en las diferentes variables registradas para el estudio. Teniendo en cuenta el reducido tamaño de la muestra ($n = 28$) se ha optado por utilizar la U de Mann-Whitney para el contraste de hipótesis en el rendimiento en los test neuropsicológicos utilizando como criterio de agrupación la toma de medicación y el análisis de los coeficientes de correlación con la ρ de Spearman. En relación con los análisis de correlación realizados en este estudio, todos ellos se presentan después de haber aplicado el ajuste de Holm-Bonferroni para comparaciones múltiples correspondiente (Holm, 1979).

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v.17 y v.23 para los análisis de regresión logística binaria.

Capítulo 5: Resultados

5.1 Datos sociodemográficos

La muestra estaba formada por 56 sujetos de los cuales 28 constituyeron el grupo de narcolepsia con cataplejía y los otros 28 el grupo control. La distribución de la edad, sexo y nivel académico fue equivalente en ambos grupos (ver Tabla 5.1).

Tabla 5.1 Datos sociodemográficos.

	Narcolepsia (n = 28)	Control (n = 28)	χ^2	t	p
Edad ^a	40,96 ± 12,42	40,50 ± 12,56		0,000	1,000
Sexo					
Hombres	16 (57,1 %)	16 (57,1 %)	0,000		1,000
Mujeres	12 (42,9 %)	12 (42,9 %)			
Nivel académico					
Primaria	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)			
Secundaria	10 (35,7 %)	8 (28,6 %)	1,696		0,638
FP	9 (32,1 %)	9 (32,1 %)			
Universitarios	8 (28,6 %)	11 (39,3 %)			
Ocupación laboral					
Estudiante	2 (7,1 %)	1 (3,6 %)			
Desempleado	3 (10,7 %)	0 (0,0 %)			
No Cualificado	9 (32,1 %)	6 (21,4 %)	13,714		0,012*
Cualificado	3 (10,7 %)	15 (53,6 %)			
Cualificado Sup.	6 (21,4 %)	5 (17,9 %)			
Prejubilado	5 (17,9 %)	1 (3,6 %)			

* p < 0,05; a: Media ± Desviación Típica; FP: formación profesional

Se apreciaron diferencias en cuanto a la distribución de la ocupación laboral entre el grupo de narcolepsia con cataplejía y el grupo control, a pesar de tener un nivel académico similar. Un porcentaje mayor de pacientes se encontraba en situación de desempleo (10,7% vs 0%) o prejubilado (17,9% vs 3,6%). La proporción personas con narcolepsia que tenían un trabajo acorde a su nivel académico también era menor en comparación con el grupo control (ver Figura 5.1). Estas valoraciones son únicamente descriptivas, debido

al reducido tamaño de la muestra no se pudo concretar en qué categorías de la ocupación laboral diferían ambos grupos.

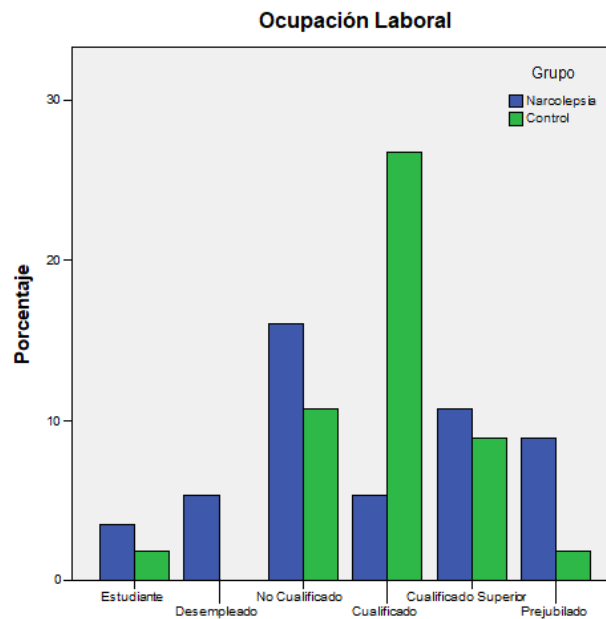


Figura 5.1 Distribución de los porcentajes de ocupación laboral en ambos grupos.

5.2 Datos clínicos: sintomatología y tratamiento

La edad de diagnóstico de la enfermedad en esta serie se situó en los $22,32 \pm 9,54$ años, con una media de $18 \pm 2,17$ años de evolución de la enfermedad computada desde el momento del diagnóstico.

Respecto a los síntomas cardinales de la narcolepsia (ver Tabla 5.2), como era de esperar, se observaron diferencias en cuanto al grado de ESD subjetiva valorado con el cuestionario de somnolencia de Epworth. Sin embargo, la intensidad de la ESD subjetiva en el momento previo a la evaluación neuropsicológica como inmediatamente después, evaluado con el cuestionario de somnolencia de Stanford, fue similar en ambos grupos. Nueve de los pacientes (32,1%) relataron una incidencia mínima de crisis de cataplejía en el año previo a esta evaluación. Por otro lado, 12 de ellos (42,8%) habían sufrido diariamente crisis de cataplejías durante la semana previa a su participación en este

estudio. En cuanto a la sintomatología accesoria, 13 pacientes (46,4%) habían experimentado por lo menos una crisis de parálisis del sueño y seis pacientes (21,4%) alucinaciones hipnagógicas o hipnopómpicas durante las dos semanas previas a la valoración. De todos los pacientes que forman esta serie sólo cinco de ellos (17,8%) presentaban la tétrada narcoléptica al completo.

Tabla 5.2 Sintomatología de la narcolepsia con cataplejía.

	Narcolepsia (n = 28)	Control (n = 28)	χ^2	t	U	p
ESD^a						
ESS	16,32 ± 4,32	6,18 ± 2,72		10,50		0,000**
SSS-Pre	2,25 ± 1,00	2,14 ± 0,70			373,50	0,744
SSS-Post	2,29 ± 0,89	2,00 ± 0,66			312,00	0,162
Cataplejía						
1 - ≤ 1 al año	9 (32,1 %)	0 (0,00 %)				
2 - ≤ 1 al mes	5 (17,9 %)	0 (0,00 %)				
3 - ≤ 1 a la semana	2 (7,1 %)	0 (0,00 %)				
4 - ≤ 1 diaria	3 (10,7 %)	0 (0,00 %)				
5 - ≥ 1 diaria	9 (32,1 %)	0 (0,00 %)				
Parálisis del sueño						
	13 (46,4 %)	1 (3,6 %)	13,71	-		0,000**
Alucinaciones hipnagógicas						
	6 (21,4 %)	0 (0,00 %)	6,70	-		0,01*
Hª Psiquiátrica						
Ansiedad	2 (7,10 %)	0 (0,00 %)	3,17	-	-	0,205
Depresión	1 (3,60 %)	0 (0,00 %)				

* p < 0,05; **p < 0,001; a: Media ± Desviación Típica; ESD: Excesiva Somnolencia Diurna; ESS: Escala de somnolencia de Epworth; SSS: Escala de somnolencia de Stanford.

En el momento de la evaluación neuropsicológica diez pacientes (35,7%) no estaban tomando medicación para el tratamiento de la sintomatología de la narcolepsia. La mayoría de estos pacientes habían estado tratados previamente con estimulantes u oxibato de sodio y rechazaron la medicación de forma voluntaria por diferentes motivos. Los 18 pacientes restantes (64,3%) estaban bajo tratamiento farmacológico en el momento de la evaluación. El tipo de medicación prescrito en cada paciente se

configuraba de diferentes maneras. Diez pacientes (35,7%) estaban tomando estimulantes, únicamente cuatro de ellos como monoterapia; diez pacientes (35,7%) tomaban diferentes antidepresivos para el tratamiento de la cataplejía, uno de ellos de forma exclusiva y 13 pacientes (46,4%) estaban bajo tratamiento con oxibato de sodio, seis de ellos como tratamiento único.

5.3 Evaluación de sintomatología depresiva y ansiosa

A continuación, se presentan los resultados de la sintomatología depresiva y ansiosa (Ver Tabla 5.3). Se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos en la puntuación obtenida en el BDI-II. No obstante, en ningún caso la puntuación media en este cuestionario llegó a superar los valores de corte propuestos por los autores del mismo (Sanz y Vazquez, 2011). De forma adicional, se cuantificaron las respuestas afirmativas al ítem “quejas de concentración y memoria” de dicho cuestionario. La mitad del grupo experimental respondió afirmativamente a este ítem, así como 11 sujetos del grupo control (39,3 %). Según el análisis estadístico la presencia de quejas de memoria fue similar en ambos grupos ($\chi^2 = 0,650$; $p = 0,420$). Posteriormente se realizó un análisis de correlación de Spearman en el grupo de pacientes entre la presencia de quejas de memoria y el rendimiento en los test neuropsicológicos, así como en las subescalas del STAI. Se registraron correlaciones significativas entre las quejas de memoria y las puntuaciones del STAI-E ($\rho = 0,381$; $p = 0,04$) y STAI-R ($\rho = 0,403$; $p = 0,03$).

En las puntuaciones obtenidas en el cuestionario de ansiedad, se registraron diferencias significativas tanto en la subescala de STAI-E como en la puntuación del STAI-R. El tamaño del efecto se interpreta como moderado para ambos resultados. Por último, con el objetivo de valorar la influencia de la ansiedad en el momento de la evaluación se realizó una correlación de Pearson entre la puntuación en STAI-E y los

resultados en las pruebas neuropsicológicas. La única correlación significativa se estableció entre las puntuaciones de la subescala STAI-E y del *subtest* de dígitos en orden creciente ($r = -0,504$; $p = 0,001$).

Tabla 5.3 Cuestionarios de ansiedad y depresión.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	p	r
BDI-II	8,75 ± 5,36	4,36 ± 3,68	3,572	0,001**	0,437
STAI-E	15,07 ± 8,76	7,21 ± 7,49	3,605	0,001**	0,440
STAI-R	23,54 ± 8,50	11,11 ± 7,21	5,894	0,000**	0,626

** $p < 0,001$; a: Media ± Desviación Típica BDI-II: inventario de depresión de Beck (2ª ed.), STAI-E: cuestionario de ansiedad – estado; STAI-R: cuestionario de ansiedad – rasgo.

5.4 Evaluación neuropsicológica

Los resultados de la evaluación neuropsicológica se presentan en función de los principales procesos cognitivos que subyacen a la realización de cada uno de los test y *subtests* utilizados.

5.4.1 Velocidad de procesamiento

Únicamente se registraron diferencias significativas en la lámina de denominación del color del test de Stroop. Tanto en la lámina de lectura de palabras del test Stroop, como en el TMT-A el rendimiento de ambos grupos fue equivalente (ver Tabla 5.4).

Tabla 5.4 Puntuaciones en VPI.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	p	r
Stroop P	108,25 ± 16,41	116,25 ± 16,69	-1,811	0,076	0,239
Stroop C	72,96 ± 13,35	81,04 ± 11,62	-2,412	0,019*	0,312
TMT-A	27,57 ± 8,28	26,86 ± 8,00	0,328	0,744	0,045

* $p < 0,05$; a: Media ± Desviación Típica; Stroop C: Stroop Color; Stroop P: Stroop Palabras; TMT-A: *Trail Making Test* – Parte A

5.4.2 Atención sostenida

Los estadísticos descriptivos, así como los resultados globales en las tres tareas de tiempo de reacción, se resumen en la Tabla 5.5. En el anexo 4 se pueden consultar los estadísticos descriptivos correspondientes de cada una de estas variables desglosados por minutos. En primer lugar, se describen los resultados del análisis estadístico de forma global en cada tarea y posteriormente se analiza el rendimiento por minuto en cada una de las tareas.

Tabla 5.5 Resultados en tareas de atención sostenida.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	U	p	r
TRS						
Aciertos	27,71 ± 5,702	29,93 ± 4,22	-1,651		0,105	0,219
Omisiones	2,07 ± 3,49	0,64 ± 1,47		281,00	0,041*	0,262
Falsos positivos	2,79 ± 2,80	1,36 ± 2,04		234,00	0,008*	0,284
TR – Aciertos	724,42 ± 81,46	683,86 ± 48,81	2,199		0,034*	0,287
TRM						
Aciertos	193,54 ± 54,68	222,46 ± 16,32		213,00	0,003*	0,342
Omisiones	20,82 ± 32,60	7,04 ± 14,24		185,00	0,001*	0,269
Falsos positivos	18,14 ± 23,17	10,68 ± 8,17		213,00	0,153	0,214
TR – Aciertos	566,21 ± 108,72	483,75 ± 76,15	3,286		0,002*	0,408
TRC						
Aciertos	9,29 ± 5,80	14,54 ± 6,50	-3,188		0,002*	0,398
Omisiones	16,68 ± 6,91	12,25 ± 6,58	2,454		0,017*	0,317
Falsos positivos	26,50 ± 40,77	18,25 ± 13,31		390,00	0,943	0,004
TR – Aciertos	777,29 ± 205,36	780,43 ± 149,65	-0,588		0,948	0,009

*p < 0,05; **p < 0,001; a: Media ± Desviación Típica; TRC: tarea de tiempo de reacción compleja; TRM: tarea de tiempo de reacción múltiple; TRS: tarea de tiempo de reacción simple.

En la tarea de tiempo de reacción simple (TRS) los pacientes con narcolepsia con cataplejía cometieron más omisiones y falsos positivos que el grupo control. A pesar de reaccionar de forma significativamente más lenta ante la aparición del estímulo diana, el número de aciertos fue similar en ambos grupos. En la tarea de tiempo de reacción

múltiple (TRM), el grupo de narcolepsia con cataplejia obtuvo menor número de aciertos y cometió más omisiones. El tiempo de reacción fue significativamente menor en comparación con el grupo control. Por último, en la tarea de tiempo de reacción compleja (TRC) se registraron diferencias significativas entre ambos grupos en el número de aciertos y en el de omisiones. El número de falsos positivos y el tiempo de reacción media ante la aparición del estímulo diana fueron similares.

5.4.2.1 Tarea de tiempo de reacción simple

En la agrupación de variables “aciertos”, no se apreciaron diferencias significativas globales entre los 5 minutos de duración de la prueba, $F(4,25) = 1,581$; $p = 0,180$; $\eta^2_p = 0,028$. Se observó una diferencia significativa cuando se compararon los aciertos en el primer minuto con los del segundo, $F(1,45) = 4,254$; $p = 0,044$; $\eta^2_p = 0,073$. A pesar de la distribución de los aciertos observada en el gráfico (ver Figura 5.2), la interacción de la tarea con la variable “grupo” no fue significativa $F(4,4) = 0,272$; $p = 0,896$; $\eta^2_p = 0,005$ así como la comparación entre los grupos $F(1,3) = 2,796$; $p = 0,100$; $\eta^2_p = 0,049$.

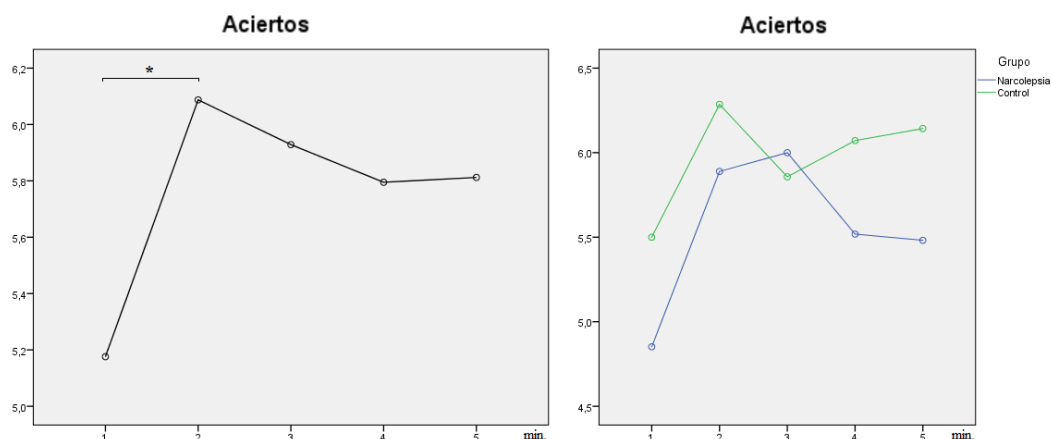


Figura 5.2 Aciertos por minuto en la tarea de TRS. Puntuaciones globales (izquierda); separadas por grupos (derecha). * $p < 0,05$

En el número de omisiones por minuto se registraron diferencias significativas en el tercer minuto ($\chi^2 = 1,110$; $p = 0,007$) y en los falsos positivos se observaron diferencias

significativas durante el último minuto de la prueba ($\chi^2 = 6,530$; $p = 0,011$). En la representación gráfica del número de falsos positivos por minuto se puede observar un patrón muy similar entre ambos grupos excepto en el último minuto donde divergen y evolucionan de forma opuesta (ver Figura 5.3).

Por último, en la gráfica correspondiente al tiempo de reacción, se observa cómo durante el cuarto minuto comienza a aumentar el tiempo que tarda el grupo de narcolepsia con cataplejia en responder al estímulo. El aumento en el tiempo de reacción alcanzó la significación estadística en el último minuto de la tarea ($\chi^2 = 4,368$; $p = 0,037$).

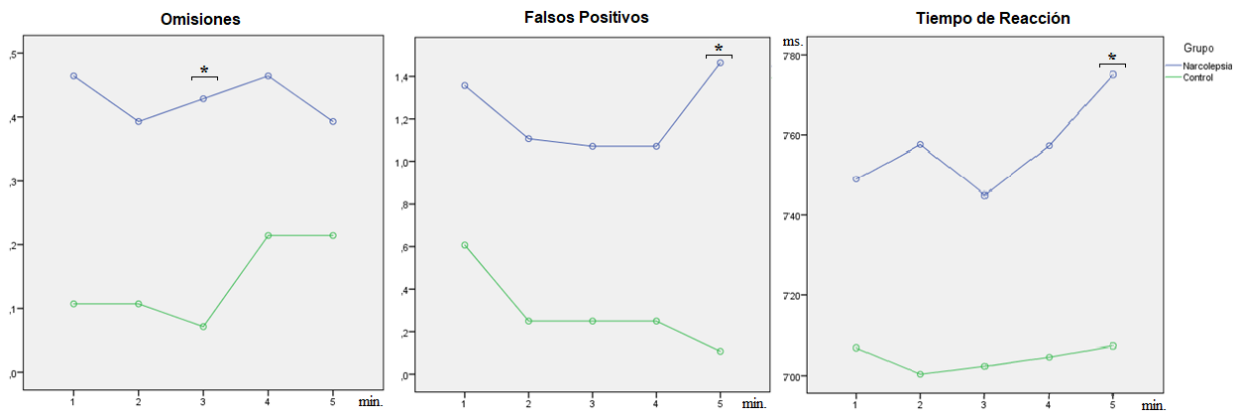


Figura 5.3 Omisiones (izquierda), falsos positivos (centro) y tiempo de reacción medio ante la aparición del estímulo diana (derecha) por minuto en la tarea TRS. * $p < 0,05$

5.4.2.2 Tarea de tiempo de reacción múltiple

El grupo control obtuvo un número significativamente mayor de aciertos tanto al inicio como al final de la tarea (ver Tabla 5.6). En el grupo control el número de aciertos se mantuvo estable a lo largo de la prueba después del primer minuto. En el grupo experimental se observa un descenso de los aciertos en función de la duración de la tarea (ver Figura 5.4).

Tabla 5.6 Aciertos por minuto en TRM.

	1º min	2º min	3º min	4º min	5º min
χ^2	5,071	3,577	0,248	5,539	6,096
p	0,024*	0,059	0,618	0,019*	0,014*

*p<0,05

Tabla 5.7 Omisiones por minuto en TRM.

	1º min	2º min	3º min	4º min	5º min
χ^2	8,808	5,654	4,212	3,714	4,345
p	0,003*	0,017*	0,040*	0,054	0,037*

*p<0,05

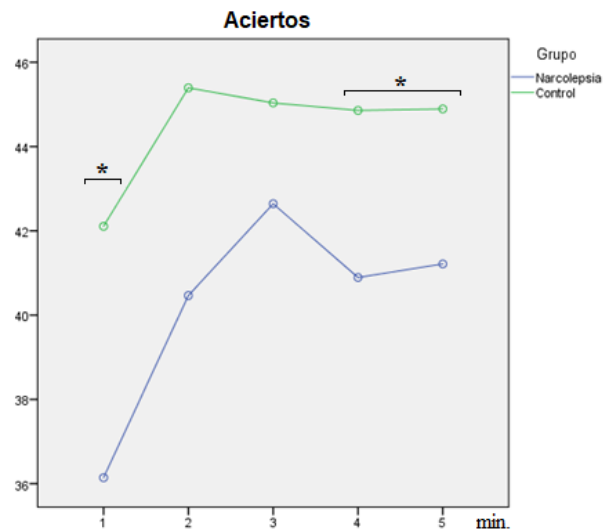


Figura 5.4 Aciertos por minuto en la tarea de TRM.
*p<0,05

Respecto al número de omisiones, se registraron diferencias significativas entre ambos grupos durante toda la prueba, a excepción del cuarto minuto (ver Tabla 5.7). Aunque ambos grupos difieren en el número de omisiones, su evolución a lo largo de la tarea es muy similar (ver Figura 5.5). El número de falsos positivos fue equivalente en ambos grupos excepto en el cuarto minuto ($\chi^2 = 4,067$; $p = 0,044$).

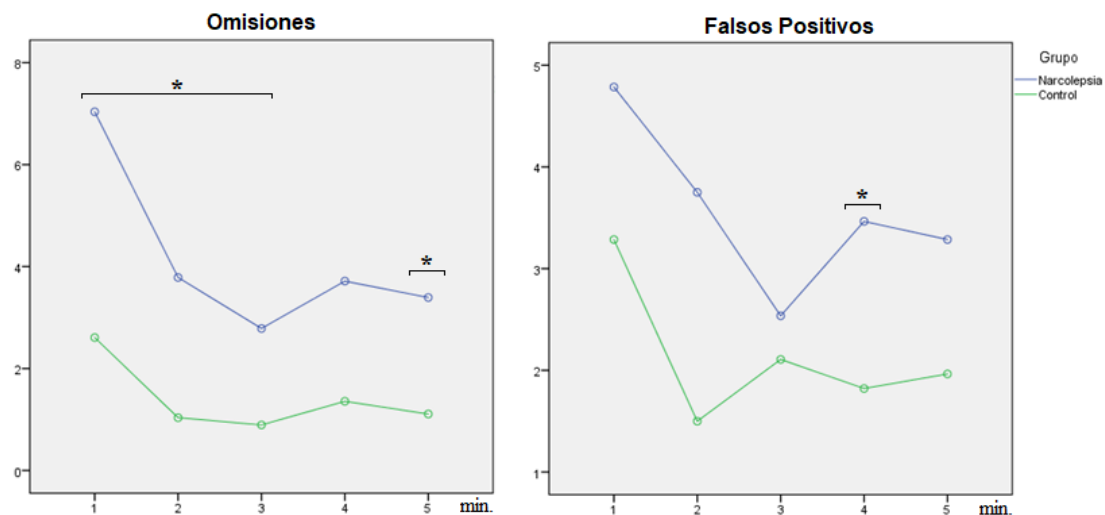


Figura 5.5 Omisiones (izquierda) y falsos positivos (derecha) por minutos en la tarea de TRM. *p<0,05

En el ANOVA realizado para las variables del “tiempo reacción” sólo se pudo asumir que las matrices de varianzas-covarianzas eran iguales ($M = 21,775$; $p = 0,188$), pero no que fueran esféricas ($W = 0,384$; $p = 0,000$). Se encontraron diferencias

significativas globales en el tiempo de reacción medio $F(3,33620) = 4,508$; $p = 0,006$; $\eta^2_p = 0,077$. El tiempo de reacción medio del primer minuto era significativamente más lento en comparación con el segundo minuto $F(1,48145) = 11,416$; $p = 0,001$; $\eta^2_p = 0,175$ y el tercero $F(1,30178) = 9,136$; $p = 0,004$; $\eta^2_p = 0,145$), pero no en los dos últimos (Ver Figura 5.6).

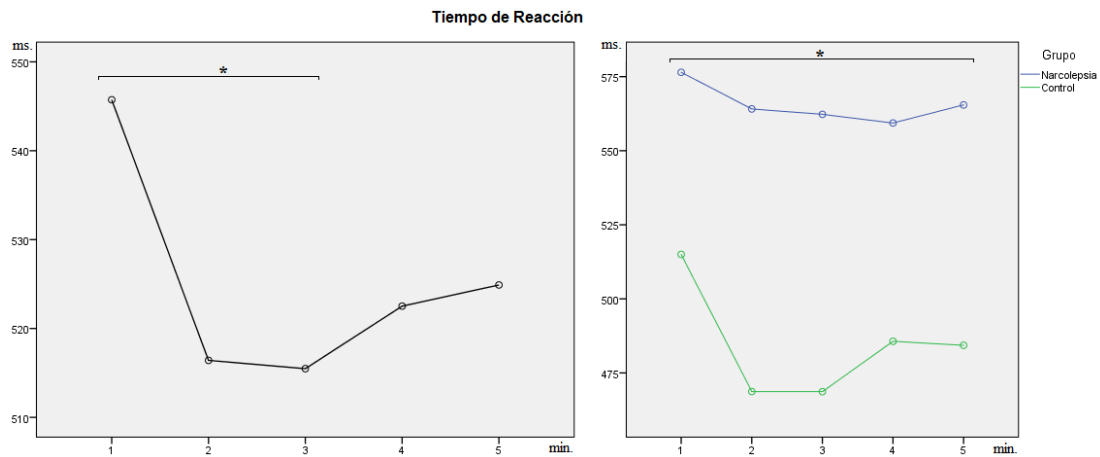


Figura 5.6 Tiempo de reacción ante el estímulo diana en la tarea TRM. Puntuaciones globales (izquierda); separadas por grupos (derecha). * $p < 0,05$

La interacción de las diferencias globales en el tiempo de reacción en función del grupo experimental o control no fueron significativas $F(3,11219) = 1,504$; $p = 0,220$; $\eta^2_p = 0,027$. No obstante, se apreciaron diferencias significativas entre ambos grupos a lo largo de la tarea $F(1,91984) = 109,346$; $p = 0,002$; $\eta^2_p = 0,161$ (ver Figura 5.6).

5.4.2.3 Tarea de tiempo de reacción compleja

El grupo control tuvo más aciertos durante el segundo y el último minuto de la prueba en comparación con el grupo de narcolepsia con cataplejía (ver Tabla 5.8 y Figura 5.7). Al valorar de forma conjunta el número de omisiones de ambos grupos se hallaron diferencias significativas $F(4, 21) = 2,174$; $p = 0,073$; $\eta^2_p = 0,039$. Estas diferencias se explican por el descenso significativo en el número de omisiones entre el segundo y tercer minuto ($p = 0,018$).

Tabla 5.8 Aciertos por minuto en TRC

	1º min	2º min	3º min	4º min	5º min
χ^2	1,932	7,510	1,831	3,136	4,363
p	0,165	0,006*	0,176	0,077	0,037*

*p<0,05

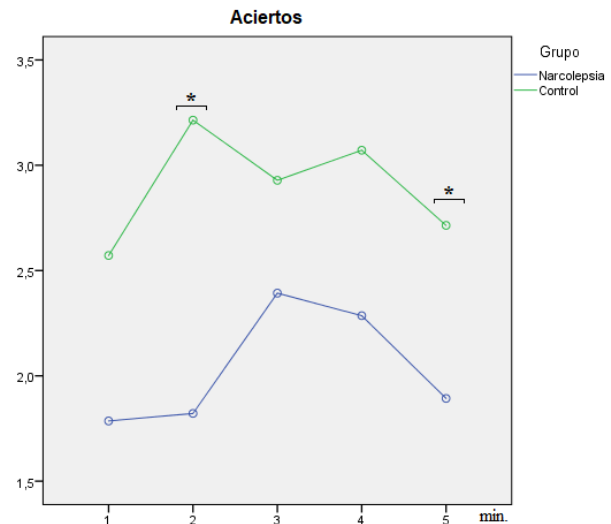


Figura 5.7 Aciertos en la tarea de TRC. *p<0,05

La interacción entre las omisiones y el grupo no fue significativa $F(4,10) = 0,993$; $p = 0,412$; $\eta^2_p = 0,018$. No obstante, se registró una diferencia significativa entre ambos grupos en el número de omisiones por minuto $F(1,18) = 7,453$; $p = 0,009$; $\eta^2_p = 0,121$. Estas diferencias se encontraron en el segundo y el cuarto minuto (ver Figura 5.8).

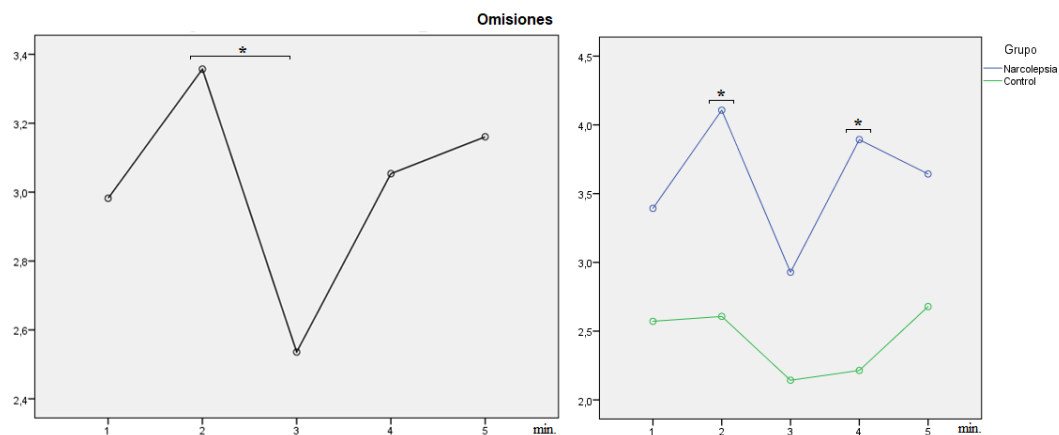


Figura 5.8 Omisiones por minuto en la tarea de TRC. Puntuaciones globales (izquierda); separadas por grupos (derecha). *p<0,05

Los falsos positivos y el tiempo de reacción fueron similares en ambos grupos a lo largo de toda la tarea (ver Figura 5.9). No obstante, en la representación gráfica, el número de falsos positivos cometidos por el grupo experimental aumentó durante el último minuto.

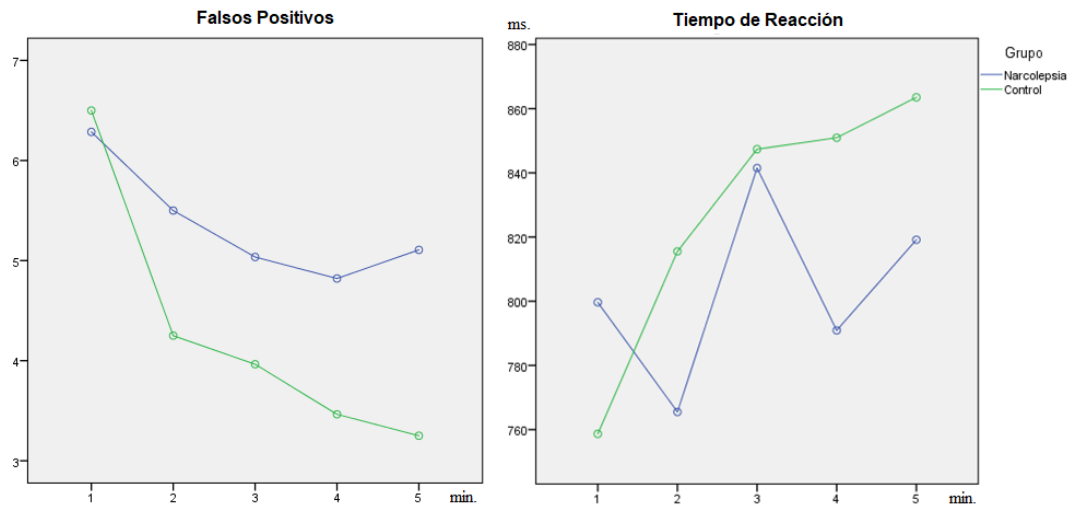


Figura 5.9 Falsos positivos (izquierda) y tiempo de reacción ante la aparición del estímulo diana (derecha) en la tarea de TRC. * $p < 0,05$

5.4.2.4 Comparación del número de aciertos entre pruebas en el grupo de narcolepsia

Por último, se comparó la evolución del número de aciertos en el grupo de narcolepsia con cataplejia (ver Figura 5.10). La evolución en el número de aciertos es similar para las tres tareas. Después de un primer minuto de aprendizaje de la tarea, en todas las tareas ellas el grupo experimental alcanza su máximo rendimiento en el tercer minuto, para luego comenzar a descender.

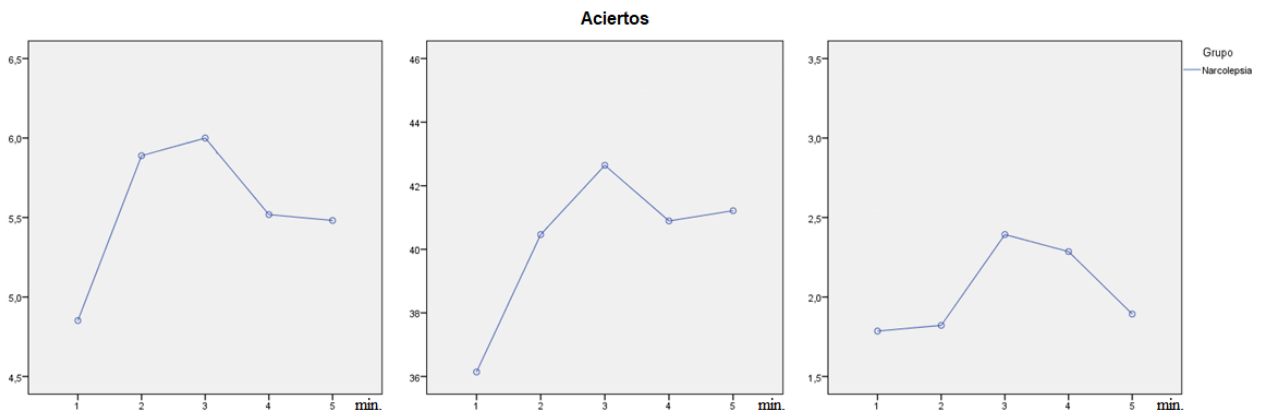


Figura 5.10 Aciertos por minuto en las tareas TRS (izquierda), TRM (centro) y TRC (derecha) en el grupo de narcolepsia con cataplejia.

5.4.3 Atención selectiva

Se registraron diferencias significativas en la realización de la lámina palabra-color del test de Stroop ($t=-2,541$; $p=0,014$) entre el grupo de pacientes ($47,32 \pm 8,78$) y el de controles ($52,96 \pm 7,81$) ambos grupos. El tamaño del efecto se interpretó como de intensidad débil – moderada ($r=0,327$).

5.4.4 Atención alternante

El rendimiento en la parte B del TMT fue similar en ambos grupos. Tampoco se apreciaron diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de los índices derivados de esta prueba (ver Tabla 5.9).

Tabla 5.9 Resultados en la capacidad de alternar la atención.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	p	r
TMT-B	63,86 ± 20,07	62,21 ± 15,98	0,339	0,831	0,029
B-A	36,29 ± 18,54	35,36 ± 13,39	0,215	0,831	0,029
B/A	2,42 ± 0,79	2,43 ± 0,69	-0,063	0,950	0,043

a: Media ± Desviación Típica; B-A: Diferencia *Trail Making Test* Parte B-A; B/A: Cociente *Trail Making Test* Parte B/A; TMT-B: *Trail Making Test* – Parte B

5.4.5 Memoria operativa

Los resultados en los test que evalúan memoria operativa se han presentado en función del modelo de Baddeley y Hitch (1974). También se ha calculado el índice de memoria operativa según el método indicado en el manual de la escala de inteligencia WAIS-IV (Wechsler, 2012).

5.4.5.1 Bucle fonológico, agenda visuoespacial y sistema ejecutivo central

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los *subtests* utilizados para evaluar los diferentes subsistemas que constituyen la memoria

operativa (ver Tabla 5.10). No obstante, tanto en el *subtest* de dígitos en orden creciente como en el *subtest* de aritmética de la WAIS-IV, la puntuación en el nivel de significación se establece justo en el punto de corte. En ambos casos se han interpretado como resultados estadísticamente significativos por las siguientes razones: a.) el nivel establecido para determinar si una diferencia es estadísticamente significativa es un criterio arbitrario; b.) se recomienda valorar el contraste de hipótesis en conjunto con el tamaño del efecto; c.) en ambos casos, la *r* de Pearson supera los valores mínimos recomendados para ser interpretada como un efecto, débil, pero significativo (Ferguson, 2009).

Tabla 5.10 Resultados en los procesos de memoria operativa.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	p	r
DD	9,82 ± 2,46	9,75 ± 1,64	0,127	0,899	0,017
DI	8,42 ± 2,74	8,71 ± 1,60	-0,476	0,636	0,065
DC	7,86 ± 2,12	8,89 ± 1,72	-2,003	0,050	0,263
Aritmética	13,50 ± 2,31	14,71 ± 2,20	-2,007	0,050	0,263

DC: Dígitos en orden creciente; DD: Dígitos en orden directo; DI: Dígitos en orden inverso

5.4.5.2 Índices generales de memoria operativa

El rendimiento fue similar en la puntuación global del test de dígitos, así como la puntuación en el índice de memoria operativa de la WAIS-IV (ver Tabla 5.11).

Tabla 5.11 Resultados en los índices generales de memoria operativa.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	p	r
DT	26,11 ± 5,80	27,36 ± 3,57	-0,971	0,336	0,131
iMT	99,71 ± 10,42	104,82 ± 10,35	-1,839	0,071	0,243

a: Media ± Desviación Típica; DT: Puntuación total del test Dígitos; iMT: índice de memoria de trabajo

Tanto la media como la desviación típica de ambos grupos se ajustan a los valores poblacionales normativos.

5.4.6 Funciones ejecutivas

5.4.6.1 Inhibición

Los resultados en el índice de interferencia del test de Stroop fueron similares ($t=0,929$; $p=0,357$) entre el grupo de pacientes ($3,90 \pm 4,97$) y el de controles ($5,41 \pm 7,02$) a pesar de las diferencias que se hallaron en las láminas de color y palabra-color del test.

5.4.6.2 Fluidez verbal

El rendimiento en la tarea de fluidez verbal semántica fue similar en ambos grupos sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Sin embargo, se hallaron diferencias significativas en el rendimiento de todos los *subtests* de la tarea de fluidez fonológica (ver Tabla 5.12). El grupo de narcolepsia con cataplejia produjo aproximadamente tres palabras menos por minuto en comparación con el grupo control, independientemente de la letra de inicio.

Tabla 5.12 Resultados en fluidez verbal fonológica y semántica.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	p	r
F	12,18 ± 3,26	14,96 ± 4,13	-2,799	0,007*	0,356
A	12,71 ± 3,68	15,57 ± 4,99	-2,435	0,018*	0,315
S	14,36 ± 3,48	17,32 ± 5,44	-2,426	0,019*	0,314
FAS	39,25 ± 7,78	47,86 ± 12,88	-3,026	0,004*	0,381
Animales	23,79 ± 6,50	26,14 ± 4,91	-1,530	0,132	0,204

* $p < 0,05$; a: Media ± Desviación Típica; FAS: suma de puntuación de los *subtests*

Los diferentes *subtests* de la tarea de fluidez verbal fonológica se analizaron mediante un ANOVA de medidas repetidas en uno de sus factores. Se registraron

diferencias entre los *subtests* independientemente del grupo experimental o control $F(2, 156) = 9,562$; $p = 0,000$; $\eta^2_p = 0,15$. Únicamente la diferencia en la producción en el primer *subtest* fue significativa con respecto al tercer *subtest* $F(1, 288) = 19,236$; $p = 0,000$; $\eta^2_p = 0,26$. Por último, se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos $F(1, 115) = 9,159$; $p = 0,004$; $\eta^2_p = 0,145$, en todos los niveles del factor, pero no en su interacción $F(2, 0) = 2,174$; $p = 0,986$; $\eta^2_p = 0,00$.

5.4.6.3 Planificación de la conducta

La puntuación en test de la búsqueda de la llave fue significativamente más baja en el grupo de narcolepsia con cataplejia, mientras que el rendimiento en el test del zoo fue similar en ambos grupos (ver Tabla 5.13). Sin embargo, se observa un claro efecto techo en la distribución de las puntuaciones de este último test (ver Anexo 5). Se registró el tiempo que tardaban los participantes en planificar y llevar a cabo el plan de acción en primero de los *subtest*, el más complejo. Como resultado de esta comparación se halló que el grupo experimental tardaba algo más de tiempo en completar la tarea, pero sin llegar a alcanzar la significación.

Tabla 5.13 Resultados en planificación y solución de problemas.

	Narcolepsia ^a (n = 28)	Control ^a (n = 28)	t	U	p	r
Búsqueda de la llave	11,04 ± 2,93	13,79 ± 2,37	-3,850		0,000**	0,464
Zoo test	13,46 ± 2,78	14,07 ± 2,46		345,00	0,421	0,117
Zoo – A tiempo	146,52 ± 78,53	111,39 ± 58,52	1,885		0,065	0,249

** $p < 0,001$; a: Media ± Desviación Típica.

5.5 Resultados de los análisis de covarianza y regresión logística

Se realizó un ANCOVA seleccionando la puntuación en Stroop P como covariable para controlar la influencia de la VPI en el test de fluidez verbal fonológica. Únicamente se mantuvieron las diferencias significativas en el primer *subtest* (F) así como en la

puntuación global (ver Tabla 5.14). El modelo generado con la puntuación en el *subtest* F como variable dependiente y la puntuación de Stroop P como covariable explicó el 18% de la varianza. El modelo en el que la variable dependiente era la suma de las puntuaciones de los *subtest* de fluidez verbal la proporción varianza explicada aumentaba hasta el 25%.

Tabla 5.14 Resultados en fluidez controlando la influencia de la VPI.

	F	p	η^2p
F	5,095	0,028*	0,08
A	3,838	0,055	0,07
S	3,091	0,084	0,05
FAS	5,835	0,019*	0,10
Animales	0,446	0,507	0,08

*p < 0,05; a: Media \pm Desviación Típica; FAS: suma de puntuación de los *subtest*

En las tareas TRM y TRC también era recomendable controlar la influencia de la memoria operativa. Como no se cumplían los supuestos necesarios para realizar un ANCOVA, se llevó a cabo una regresión logística binaria incluyendo como variables independientes los aciertos en cada tarea junto con la puntuación en el *subtest* de dígitos en orden creciente. En ambos casos la puntuación en el *subtest* de dígitos en orden creciente no se incluye en la ecuación de regresión. Por lo tanto, se puede concluir que la memoria operativa no influye de forma significativa en el rendimiento en las tareas mencionadas anteriormente.

5.5.1 Análisis multivariante en las tareas de tiempo de reacción

Con el objetivo de determinar cuáles eran las variables de las tareas de tiempo de reacción más relevantes se planteó un análisis de regresión logística binaria para cada conjunto de variables (aciertos, omisiones y tiempo de respuesta medio). La ecuación de

regresión final para los aciertos se realizó en dos pasos reduciendo el desajuste del modelo nulo entre el 25,5 y el 33,9%. En el modelo final se incluyeron los aciertos tanto de la tarea TRM como de la tarea TRC (ver Tabla 5.15). Este modelo consigue clasificar forma correcta el 71,4% de los casos (pronosticado en paso 0 = 50%).

Tabla 5.15 Regresión logística para los aciertos en las tareas de TR.

	B	Error	Wald	p	Exp(B)
TRC Aciertos	0,140	0,054	6,737	0,009	1,150
TRM Aciertos	0,025	0,012	4,364	0,037	1,026
Constante	-7,019	2,759	6,474	0,011	0,001
R ² : 0,255 (Cox y Snell) 0,339 (Nagelkerke); Modelo $\chi^2(2) = 16,451$, $p < 0,001$; * $p < 0,05$					

En el siguiente análisis de regresión se incluyeron las variables número de omisiones de las tres tareas. Aunque mejora significativamente el ajuste en relación con el modelo nulo ($\chi^2 = 5,912$; $p < 0,01$), solo reduce el desajuste entre un 10-13%. El modelo final sólo incluye la variable de omisiones en la tarea de TRC ($B = -0,1$; $p = 0,24$) y clasifica de forma correcta un 62,5% de los casos. Respecto al tiempo de respuesta medio para los aciertos, el modelo significativo incluye una variable ($\chi^2 = 10,454$; $p < 0,001$) y reduce de forma significativa el desajuste con respecto al modelo uno entre un 17,6-23,5%. La variable que se incluyó en el modelo fue el tiempo medio en los aciertos en la tarea de TRM ($B = -0,1$; $p = 0,06$) y clasificó de forma correcta un 66,7% de los casos.

En resumen, los aciertos de la tarea compleja y de la múltiple, así como el tiempo de reacción en la tarea múltiple son las variables que más peso tienen para discriminar entre los grupos.

5.5.2 Análisis multivariante en las pruebas neuropsicológicas

Para valorar cuales eran las pruebas que mejor explicaban las diferencias encontradas entre grupos se realizó una regresión logística binaria. Los criterios de

selección de las variables independientes, así como las seleccionadas finalmente, se han explicado en el capítulo anterior. El modelo se afianzó en tres pasos y las pruebas ómnibus indicaron que era significativo ($\chi^2(3) = 28,272$, $p < 0,001$). Es decir, las variables de la ecuación en su conjunto contribuyen a reducir el desajuste del modelo nulo. El modelo final resultante redujo el desajuste con respecto al modelo nulo entre el 39,5 – 52,9% y pronosticó de forma satisfactoria el 83,9% de los casos con una especificidad del 85,7% y una sensibilidad del 82,1% (pronosticado en paso 0 = 50%). Las variables incluidas en el modelo final (paso 3) fueron la puntuación total en el test de fluidez verbal fonológica, el test de la búsqueda de la llave y el tiempo de reacción medio en los aciertos de la tarea TRM (Ver Tabla 5.16).

Tabla 5.16 Regresión logística para los procesos alterados.

	B	Error	Wald	p	Exp(B)
FAS	0,088	0,039	4,982	0,026*	1,091
Búsqueda de la llave	0,368	0,139	6,997	0,008*	1,445
TRM tiempo medio	-0,014	0,006	6,414	0,011*	0,986
Constante	-1,025	2,844	0,130	0,719	0,359

R²: 0,396 (Cox y Snell) 0,529 (Nagelkerke); *p<0,05

Por último, se realizó un análisis de correlación de Spearman entre los procesos deficitarios en ambos grupos por separado junto con las puntuaciones en el BDI-II como las del STAI. En el grupo de narcolepsia con cataplejia se estableció una relación fuerte entre las puntuaciones en Stroop PC y el rendimiento en fluidez fonológica ($\rho = 0,651$; $p = 0,001$), así como en los aciertos en la tarea de respuesta múltiple ($\rho = 0,484$; $p = 0,04$). En el grupo control no se apreciaron correlaciones significativas.

5.6 Resultados en el grupo experimental

5.6.1 Años de evolución y gravedad de la sintomatología

Para valorar la influencia de los años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico se realizó una correlación de Spearman entre esta variable, las variables clínicas y las puntuaciones del BDI-II y el STAI. La única correlación significativa y negativa se estableció entre los años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico y la puntuación en el BDI-II ($\rho: -0,443$; $p=0,018$). En los cuestionarios de somnolencia y de ansiedad no se alcanzó la significación. Teniendo en cuenta la relevancia de este hallazgo se realizó un análisis de correlación de Spearman complementario entre la puntuación del cuestionario BDI-II y la edad de la serie. Con ello se pretendía asegurarse de que la relación anterior no estaba reflejando una posible influencia de la edad de la serie en el estado de ánimo. La correlación no alcanzó los niveles de significación ($\rho: -0,215$; $p=0,273$). De igual forma los años de evolución de la enfermedad no correlacionaban con un cambio en la existencia de la sintomatología principal ni accesoria de la narcolepsia con cataplejía.

También se dividió el grupo experimental en función de la gravedad de la ESD, y no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. Únicamente correlacionó significativamente con el índice de gravedad de la cataplejía ($\rho: 0,408$; $p=0,03$). Para facilitar el análisis en función de la gravedad de la cataplejía la variable se dicotomizó utilizando como criterio de agrupación los pacientes que tienen al menos una cataplejía diaria (puntuaciones de cuatro y cinco en la escala de severidad de la cataplejía) y los que no (puntuaciones < 4). Sin embargo, la única relación significativa del análisis fue la descrita anteriormente con el cuestionario de somnolencia de Epworth. Respecto a la sintomatología accesoria de la enfermedad se observó una correlación

significativa entre la existencia de parálisis de sueño y la puntuación en el STAI – E ($\rho = 0,453$; $p = 0,01$)

5.6.2 Influencia de la toma de medicación

La heterogeneidad de la muestra en cuanto al tipo de medicación en esta serie hizo inviable realizar el análisis estadístico agrupando a los pacientes en función del tipo de medicación. Se realizó un análisis de correlación de Spearman entre la toma de medicación y la sintomatología de la narcolepsia y las puntuaciones en el cuestionario BDI-II y STAI. La relación que se estableció con la significación con la escala de somnolencia de Epworth ($\rho: -0.501$; $p=0,03$) así como con la puntuación del cuestionario BDI-II ($\rho: -0,519$; $p= 0,002$) fue significativa. No se halló ninguna correlación con la escala de somnolencia de Stanford ni antes ni después de la evaluación. En cuanto al rendimiento cognitivo se observaron diferencias significativas en el índice del TMT B/A ($U = 44,5$; $p = 0,027$) y en la puntuación del *subtest* aritmética ($U = 25$; $P= 0,001$). En las tareas de tiempo de reacción no se registró ninguna diferencia significativa entre los grupos con y sin tratamiento.

Capítulo 6: Discusión

El objetivo principal de este trabajo es investigar los procesos cognitivos en pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejía. Para conseguir este objetivo y considerando la revisión teórica realizada se ha investigado el rendimiento en tareas que evalúan fundamentalmente la atención y las funciones ejecutivas. En ambos casos, la evaluación neuropsicológica se ha fundamentado en dos modelos teóricos ampliamente validados como son el modelo clínico de Sohlberg y Mateer (1987, 2001) y el modelo factorial de las funciones ejecutivas de Miyake et al. (2000). Además, tanto la sintomatología clínica de la narcolepsia, como la depresiva y la ansiedad se han tenido en cuenta en la interpretación de los resultados.

6.1 Resultados sociodemográficos

La edad, el sexo y el nivel académico se distribuyen de forma similar en el grupo control y el grupo experimental. La influencia de las variables sociodemográficas en la realización de algunos test neuropsicológicos utilizados es conocida (Lezak et al., 2012). Por consiguiente, la equivalencia de estas variables en ambos grupos era fundamental para poder interpretar los resultados.

Era de esperar que distribución en la variable ocupación laboral fuera similar, siendo el resto de las variables sociodemográficas equivalentes. No obstante, se encontraron diferencias entre ambos grupos. A diferencia del grupo experimental, más de la mitad del grupo control tenía un puesto de trabajo acorde a su formación académica (categorizado como “cualificado”). Además, el porcentaje de personas prejubiladas es mayor en el grupo de narcolepsia con cataplejía que en el grupo control. Las diferencias probablemente reflejen la dificultad para buscar y mantener un trabajo, descritas en otros estudios (Ingravallo et al., 2012; Jennum et al., 2012). No obstante, esta interpretación

debe realizarse con cautela, ya que existen otras variables mediadoras en relación con la inserción laboral que no se han valorado en este estudio.

6.2 Sintomatología depresiva y ansiedad

Las diferencias encontradas en las puntuaciones del cuestionario BDI-II coinciden con los resultados obtenidos en otros estudios (Jara et al., 2011). No obstante, en nuestra serie no se ha encontrado relación entre el aumento de la puntuación del BDI-II y el aumento del diagnóstico formal de un trastorno del estado de ánimo. El porcentaje de pacientes que informaron en este cuestionario tener problemas de memoria es similar a los descritos en otros estudios (Broughton et al., 1981). Por otra parte, en esta investigación no se ha identificado ninguna relación significativa entre la puntuación en este ítem del BDI-II y el rendimiento en los test neuropsicológicos. Esta relación sí se ha establecido con la puntuación del STAI-E. Dichos resultados apoyan la hipótesis de Hood y Bruck (1997) que explicaba los déficits subjetivos por un elevado nivel de ansiedad más que por una alteración cognitiva objetiva.

Por otro lado, se ha identificado una correlación negativa de intensidad moderada entre los años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico y la puntuación en el BDI-II. Es decir, según aumenta el tiempo desde el diagnóstico la puntuación del BDI-II tiende a disminuir. Esta asociación no se puede explicar en función de la gravedad de la sintomatología de la narcolepsia. Se ha demostrado que la evolución de la sintomatología es independiente de la edad de diagnóstico de la enfermedad (Nevsimalova et al., 2009). Es de esperar que de forma gradual la mayoría de los pacientes desarrollen diferentes estrategias para gestionar adaptativamente la repercusión funcional de la sintomatología de la enfermedad (De Zambotti et al., 2014), lo que a su vez repercutirá en una mejora del estado de ánimo. Sin embargo, en un estudio longitudinal de cinco años (Vignatelli

et al., 2011) se registró una estabilidad de la sintomatología depresiva valorada con la escala de depresión de Zung (Zung, 1965). Como ya se ha tratado en el segundo capítulo, probablemente las diferencias entre ambos estudios se puedan explicar en función del cuestionario utilizado. En conclusión, este hallazgo resalta la importancia de un diagnóstico temprano de la enfermedad. Se puede hipotetizar la repercusión positiva que con el tiempo ejercerá la disminución de la sintomatología depresiva en la calidad de vida, teniendo en cuenta la relación descrita entre ambas (Vignatelli et al., 2011). Por ello, en futuras investigaciones sería interesante profundizar en la naturaleza de esta relación, determinar cuáles son las estrategias de afrontamiento más útiles, así como cuantificar la posible repercusión positiva en la calidad de vida.

En cuanto a las puntuaciones obtenidas en el STAI, los estudios previos no han encontrado diferencias entre los pacientes con narcolepsia con cataplejía y los sujetos control (De Zambotti et al., 2014; Filardi et al., 2017). Sin embargo, en esta serie se hallaron diferencias moderadas entre ambos grupos tanto en el STAI-E, es decir en el grado de ansiedad en el momento de la evaluación, como en el STAI-R. Como se ha mencionado, el aumento de ansiedad ante la evaluación es uno de los argumentos expuestos por Hood y Bruck (1997) para explicar la existencia de alteraciones de memoria, tanto objetivas como subjetivas, en los pacientes con narcolepsia con cataplejía. La correlación que, aunque débil, se ha encontrado en este estudio entre las quejas de concentración y memoria y la puntuación en STAI-E apoya esta hipótesis. Por otro lado, podemos suponer que el aumento en los niveles de ansiedad en el momento de la evaluación conlleva un aumento de la activación, que a su vez puede repercutir negativamente en la realización de los test neuropsicológicos (Yerkes y Dodson, 1908). Sin embargo, en esta serie la ansiedad no es lo suficientemente elevada como para provocar una influencia significativa del rendimiento en la mayoría de los test. Tampoco

demonstró ser una de las variables que mejor discriminan entre grupos en el análisis de regresión logística. Se puede concluir que la influencia de la ansiedad en el rendimiento cognitivo en los sujetos de este estudio es limitada.

Una de las hipótesis que nos planteamos al inicio del estudio respecto a las puntuaciones del STAI-R y su posible asociación con la gravedad de la cataplejia no se ha confirmado. La ansiedad o la propensión a un estado de ansiedad no se relacionó con mayor frecuencia de cataplejia. Este resultado sugiere que la relación entre la cataplejia y la ansiedad no es tan estrecha como se ha propuesto (Fortuyn et al., 2010). A diferencia de la puntuación obtenida en el BDI-II, ninguna de las subescalas del STAI correlacionó con los años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico. Por último, se ha confirmado en pacientes con narcolepsia con cataplejia la relación descrita en personas sanas entre la existencia de parálisis del sueño y un elevado nivel de ansiedad (Denis, French, y Gregory, 2018).

6.3 Evaluación neuropsicológica

Antes de discutir los resultados de la evaluación neuropsicológica se mencionan brevemente los resultados obtenidos sobre la ESD subjetiva debido a su relevancia para la interpretación del resto de resultados.

La ESD es uno de los síntomas cardinales de este trastorno, por lo tanto, las diferencias encontradas en el cuestionario de Epworth eran de esperar. Sin embargo, las puntuaciones en el cuestionario de somnolencia de Stanford fueron equivalentes tanto antes como después de la evaluación. Es decir, no se halló una interacción entre la ESD y la duración de la evaluación neuropsicológica. Este resultado nos permite asumir que el grado de ESD subjetiva se mantuvo estable durante el desarrollo de la evaluación

neuropsicológica. El resto de los resultados sobre la sintomatología tanto cardinal como accesoria de la narcolepsia con cataplejia se discutirán en su apartado correspondiente.

6.3.1 Velocidad de procesamiento

En general, los resultados obtenidos sobre las tareas que evalúan la VPI son contradictorios del mismo modo que sucede en los estudios previos. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en el rendimiento en el TMT-A al igual que en la mayoría de las investigaciones previas. Tanto la media como la desviación típica en este *subtest* fueron prácticamente idénticas en ambos grupos. En la primera lámina del test de Stroop (StroopP) tampoco se apreciaron diferencias significativas, diferencias que sí se han encontrado en la segunda lámina del mismo test (StroopC). Teniendo en cuenta el resultado discordante obtenido en StroopC con respecto a los otros dos *subtests* es interesante valorar las diferencias en el procesamiento cognitivo entre estas tres tareas. Las diferencias en el rendimiento podrían explicarse en base a la distinción clásica entre un procesamiento automático y un procesamiento controlado (Schneider y Shiffrin, 1977), generalizando estas diferencias a la VPI (Rios-Lago et al., 2012). Una de las características diferenciales entre el procesamiento automático y el controlado es que el primero requiere menos esfuerzo (Schneider y Chein, 2003). Además, el procesamiento automático es más resistente a la interferencia de distintos factores estresantes, como por ejemplo la disminución del rendimiento asociada al mantenimiento de la atención (Fisk y Schneider, 1981). La interpretación de los resultados en función de la naturaleza del procesamiento subyacente a la tarea permite explicar las diferencias en el rendimiento en este tipo de tareas. En aquellas tareas en las cuales el procesamiento de la información se realiza de forma automática (TMT-A y StroopP) no se han encontrado diferencias posiblemente por ser un procesamiento más resistente a diferentes factores estresantes y que demanda menos recursos para realizarlo. En tareas como StroopC o el SDMT, que

son novedosas para el individuo y cuya realización no está automatizada, es más frecuente encontrar una disminución del rendimiento. También existe la posibilidad de que las diferencias encontradas en StroopC se deban al incremento de la demanda de la memoria operativa con respecto a las tareas anteriormente mencionadas. En este estudio, las diferencias halladas en la memoria operativa son de intensidad mínima y se limitan a tareas con una exigencia elevada. La realización de StroopC no se puede considerar como una tarea exigente por lo que la influencia de la memoria operativa, con los resultados de que se disponen, se puede considerar mínima.

6.3.2 Atención

En la evaluación de la atención se han hallado diferencias significativas en la mayoría de las pruebas utilizadas. Los hallazgos más relevantes se relacionan con la capacidad de mantener la atención en tareas con diferentes niveles de dificultad.

En resumen, en cuanto a los resultados globales en las tareas por ordenador, el grupo de narcolepsia con cataplejía cometió mayor número de omisiones que el grupo control en todas las tareas. El número de aciertos fue similar en ambos grupos en la tarea TRS y diferente tanto en la tarea TRM como TRC. El tiempo de reacción registrado en los aciertos fue significativamente más lento en la tarea TRS y TRM, pero no en la TRC. El enlentecimiento registrado en la tarea TRS, aunque significativo no llegó a afectar al número de aciertos, pero si pudiera relacionarse con un aumento significativo del número de omisiones, así como de falsos positivos. Estos resultados son similares a los encontrados en otros estudios (Naumann et al., 2006). El grupo de narcolepsia con cataplejía fue capaz de compensar una reacción más lenta y acertar de forma similar al grupo control, a expensas de cometer un mayor número de errores. Incrementar el tiempo que se tarda en procesar y emitir una respuesta correcta mejora significativamente su

ejecución hasta alcanzar niveles equivalentes a los del grupo control (Rios-Lago et al., 2012). Sin embargo, en la prueba más exigente de todas (tarea TRC) no se observó un aumento significativo del tiempo de reacción, pero si un aumento de las omisiones, así como una disminución de los aciertos. Aun tardando lo mismo en emitir una respuesta correcta el grupo control realizó la tarea de forma más eficaz.

A continuación, se discuten por separado los resultados en cada una de las tareas de tiempo de respuesta, haciendo especial énfasis en la evolución de las puntuaciones en función de la duración de la tarea.

La tarea de TRS es la más monótona y menos exigente de todas las tareas diseñadas. El grupo de narcolepsia con cataplejia cometió significativamente más omisiones, concentradas en el tercer minuto, el mismo minuto donde consiguió su mayor número de aciertos. Tanto el aumento significativo en los falsos positivos como en el tiempo de reacción se concentraron en el último minuto de la tarea (Ver Figura 5.3). Estos resultados se han interpretado como el reflejo de las dificultades en el mantenimiento de la atención ya comentadas. Además, en la representación gráfica del tiempo de reacción se observa que el enlentecimiento comenzó durante el cuarto minuto si se compara con la evolución del grupo control.

La principal diferencia entre la tarea de TRM y la tarea de TRS es que aumenta ligeramente la exigencia de la primera al obligar al participante a mantener un ritmo de respuesta constante. Al comparar el rendimiento entre ambos grupos se puede observar como el grupo control alcanzó un nivel de aciertos elevado en el segundo minuto que se mantuvo estable durante toda la tarea (Ver Figura 5.4). En el caso del grupo de narcolepsia únicamente fueron capaces de mantener un rendimiento similar al del grupo control durante el segundo y tercer minuto. Además, el número de omisiones cometidas por estos fue significativamente más elevado a lo largo de toda la tarea. Esto último, evidencia las

dificultades encontradas por el grupo de pacientes para mantener el ritmo exigido por la tarea. En la representación gráfica del número de errores cometidos a lo largo de la tarea se puede observar el desarrollo en paralelo de estos en ambos grupos (Ver Figura 5.6). Este hallazgo se ha interpretado como que ambos grupos utilizaron una estrategia de respuesta similar a pesar de las diferencias registradas. Por último, a diferencia de lo que sucede en el grupo control, no se observa una disminución del tiempo de reacción relacionado con la práctica de la tarea.

En la tarea de TRC aumentó nuevamente la exigencia, era necesario que los participantes realizaran un juicio previo a la emisión de la respuesta. Cuando se analizaron las diferencias significativas globales encontradas en el número de aciertos, estos se concentraron en el segundo y en el último minuto de la tarea. A diferencia de lo que ocurre en las otras tareas el patrón del número de omisiones en el grupo experimental fue muy irregular lo que dificulta su interpretación. Algo similar se puede observar en la representación gráfica del tiempo de reacción ante los aciertos (Ver Figura 5.9). En comparación, en el grupo control se registró un aumento progresivo del tiempo de reacción que probablemente refleje la dificultad normal para mantener el ritmo de respuestas adecuado durante un largo periodo de tiempo. No obstante, es interesante valorar de forma conjunta tanto las variaciones registradas en las omisiones como en el tiempo de reacción. En los minutos dos y cuatro se registró un aumento significativo del número de omisiones en el grupo experimental que coincide con una disminución acusada del tiempo de reacción ante el estímulo diana. Estas variaciones podrían estar indicando un cambio en la estrategia de respuesta durante la tarea, pasando a una estrategia menos conservadora.

También se comparó la evolución del patrón del número de aciertos en función de la duración entre las tres tareas (Ver Figura 5.10). Aun teniendo en cuenta que son pruebas

diferentes, se identificó un patrón de evolución similar y exclusivo del grupo de narcolepsia con cataplejia. En todas ellas se observa un primer minuto de aprendizaje o habituación a la nueva tarea (dos en el caso de la TRC) hasta que alcanza el máximo número de aciertos (tercer minuto), seguido de una disminución acusada y un mantenimiento durante el último minuto. La similitud en el patrón del número de aciertos sugiere la existencia de un factor común a las tres pruebas como es el mantenimiento de la atención. Los resultados en las tareas de tiempo de reacción demuestran que independientemente de la naturaleza de la tarea, la duración de ésta es determinante en la disminución del rendimiento. Teniendo en cuenta que los diferentes tipos de atención se organizan de forma jerárquica, la afectación de los procesos más básicos puede afectar al rendimiento de los superiores (Sohlberg y Mateer, 2001). Es decir, la afectación en el mantenimiento de la atención se convierte en un aspecto fundamental a tener en cuenta a la hora de seleccionar las diferentes pruebas neuropsicológicas en las investigaciones de los procesos cognitivos en la narcolepsia con cataplejia. En resumen, cuando se pretenda evaluar un proceso cognitivo diferente a la atención sostenida es recomendable seleccionar pruebas o test de corta duración (≤ 3 minutos), así como controlar estadísticamente la influencia de la VPI. Todo ello evitará cometer falsos positivos en la interpretación de los resultados.

La evaluación de la atención sostenida utilizando pruebas de detección de estímulos es bastante habitual en la narcolepsia con cataplejia (Fronczek et al., 2006). Sin embargo, este es el primer estudio que analiza en profundidad la ejecución de una tarea minuto a minuto. Este tipo de análisis ha permitido identificar el momento en el que comienza a disminuir el rendimiento asociado al mantenimiento de la atención en la narcolepsia con cataplejia. Además, hemos constatado como la presencia de diferencias significativas se suele concentrar en los últimos minutos de estas tareas en el grupo de

narcolepsia con cataplejia. Esto se traduce tanto en un menor número de aciertos, un mayor número de errores, así como un aumento del tiempo de reacción ante la aparición del estímulo diana. Como se ha expuesto, este hallazgo será de utilidad en cuanto a matizar algunos resultados previos.

Hay que resaltar que en ningún caso se puede afirmar que estas pruebas sean una medida única de la capacidad de mantener la atención. Por ejemplo, el bucle fonológico y el SEC juegan un papel esencial en la realización de la tarea TRC. Por esta razón, se controló la influencia de la memoria operativa en el rendimiento en esta tarea, sin encontrarse una influencia significativa. Este resultado apoya nuestra hipótesis y es un ejemplo de cómo la alteración en el mantenimiento de la atención puede llevar a conclusiones erróneas cuando el tiempo de la tarea es lo suficientemente prolongado. Por otro lado, se realizó un análisis multivariante para comprobar cuál de todas las variables registradas en estas tareas tiene más peso en la discriminación entre grupos. Tanto los aciertos de la tarea TRM como de TRC se incluyeron en la ecuación de regresión final. La duración de la tarea era la misma en ambas pruebas por lo que la exigencia o dificultad de la tarea es otra característica a tener en cuenta en la disminución del rendimiento en tareas de atención sostenida.

Respecto a los otros tipos de atención, en la atención selectiva, se apreciaron diferencias significativas en la tercera lámina del test de Stroop, resultados acordes con los publicados por Moraes et al. (2012). La ejecución de la lámina Stroop PC se relaciona con la activación del córtex cingulado anterior (Ravnkilde, Videbech, Rosenberg, Gjedde, y Gade, 2002), área en la que se han descrito alteraciones tanto anatómicas como funcionales en la narcolepsia con cataplejia (Saletu et al., 2009; Scherfler et al., 2012). Sin embargo, no se hallaron diferencias en la atención alternante evaluada con el TMT, así como tampoco en los índices derivados de la prueba que están libres de la influencia

de la VPI (Strauss et al., 2006). Únicamente dos de los estudios revisados han encontrado diferencias significativas en pruebas que evalúan la atención alternante. De estos dos estudios uno de ellos utiliza una tarea que se podría considerar de larga duración (Rieger et al., 2003). Esto es otro ejemplo de las consecuencias de no controlar de forma adecuada la duración de la tarea. Según los resultados obtenidos en el TMT y en conjunto con otros estudios parecen indicar que este proceso no está afectado en la narcolepsia con cataplejia.

6.3.3 Memoria operativa

Los resultados obtenidos en los test que evalúan la memoria operativa son similares a los presentados en el capítulo dos. El bucle fonológico no está afectado en la narcolepsia con cataplejia, como lo indica la ausencia de diferencias en el *subtest* de dígitos en orden directo. En relación con la agenda visoespacial existe más controversia. Este sistema subsidiario se ha evaluado únicamente en un estudio previo, utilizando los cubos de Corsi, en el que se encontraron diferencias significativas entre el grupo de narcolepsia y el control (Yoon et al., 2013). En este estudio se ha utilizado el *subtest* de aritmética de la WAIS-IV y también se registraron diferencias significativas, pero de una intensidad mínima. Este *subtest* se relaciona tanto con la intervención del SEC como de la agenda visoespacial (Clearman et al., 2017). La evidencia es escasa pero relevante, por lo que es necesario profundizar en el estudio de este sistema subsidiario en la narcolepsia con cataplejia. En lo que al SEC se refiere, las diferencias significativas encontradas tanto en el *subtest* de dígitos en orden creciente como en el *subtest* de aritmética podrían sugerir una alteración de éste. No obstante, aunque significativos, los índices del tamaño del efecto tanto en el *subtest* de dígitos en orden creciente como en el de aritmética son de una intensidad mínima. Por otro lado, en nuestra serie se estableció una relación moderada entre las puntuaciones de dígitos en orden creciente y el cuestionario STAI-E. Esta relación podría mediar las diferencias encontradas entre ambos grupos. Además, tampoco

se encontraron diferencias en el *subtest* de dígitos en orden inverso, en cuya ejecución también interviene el SEC (Kessels, van den Berg, Ruis, y Brands, 2008). Se ha descrito una hipoperfusión en regiones parietales y frontales relacionadas con la memoria operativa (Joo et al., 2005, 2011), lo que apoyaría la existencia de una alteración. En resumen, existen evidencias tanto a favor como en contra de la alteración tanto de la agenda visoespacial como del SEC, pero ninguna de las evidencias encontradas es lo suficientemente clara como para ser concluyente.

6.3.4 Funciones ejecutivas

En este estudio se han evaluado la mayoría de los factores de las funciones ejecutivas sobre los cuales había alguna duda razonable respecto su alteración. Los resultados sobre la evaluación del factor de actualización ya se han discutido utilizando como marco teórico el modelo propuesto por Baddeley y Hitch (1974) en el apartado anterior.

No se han encontrado diferencias significativas en la puntuación de interferencia calculada según las normas facilitadas por el manual del test de Stroop. En todos los estudios realizados con pacientes con narcolepsia con cataplejía se ha evaluado exclusivamente la inhibición de una respuesta automática o dominante principalmente mediante pruebas del tipo *Go - No Go*, o con test estandarizados como el test de Hayling (Burgess y Shallice, 1997). Hasta el momento, aunque se habían utilizado tareas tipo Stroop, ningún estudio había valorado la inhibición de una respuesta automática utilizando la fórmula propuesta por Golden (1978). A diferencia de los resultados hallados en este estudio, el resto de las investigaciones han encontrado diferencias significativas en las diferentes tareas de inhibición utilizadas en comparación con un grupo control. Asumiendo que ambas pruebas evalúan el mismo proceso, la puntuación

obtenida según el índice de interferencia del test de Stroop se presupone libre de la influencia de la VPI (Ríos-Lago et al., 2008), en contraposición con el resto de las pruebas en las que la relación entre el tiempo de reacción y el rendimiento es clara. En cualquier caso, los resultados obtenidos en este estudio no son concluyentes, aunque inciden en la necesidad de evaluar tanto la inhibición como la interferencia desde un marco teórico adecuado e intentando controlar (en el caso de que eso sea posible) o minimizar la influencia de otros procesos.

El factor de alternancia o flexibilidad cognitiva se ha valorado en este estudio de forma indirecta mediante uno de los índices del TMT, concretamente la ratio B/A (Sánchez-Cubillo et al., 2009). Las puntuaciones obtenidas en este índice fueron prácticamente idénticas en ambos grupos. En los estudios que han evaluado este factor mediante pruebas clásicas, como el WCST, únicamente se encontraron diferencias en uno de ellos (Huang et al., 2016). Otro estudio en el que se hallaron diferencias significativas utilizó para la evaluación de la alternancia una prueba por ordenador, de nuevo con una duración aproximada mayor de cinco minutos (Rieger et al., 2003). Los datos presentados son lo suficientemente concluyentes como para afirmar que este proceso no está afectado en la narcolepsia con cataplejía.

En cuanto al resto de los factores evaluados, los resultados más interesantes se refieren al factor de fluidez. En el presente estudio se encontraron diferencias significativas en todas las subtareas de la prueba que evalúa fluidez fonológica pero no en la tarea de fluidez semántica. Estos resultados no coinciden con los encontrados en otros estudios en los que se han descrito diferencias significativas tanto en tareas de fluidez fonológica como semántica (Naumann et al., 2006; Zamarian et al., 2015). En la realización óptima de estas tareas están involucrados ciertos factores que son comunes a ambas (p.ej.: la memoria operativa, la VPI o la flexibilidad/alternancia) (Abwender,

Swan, Bowerman, y Connolly, 2001; Schmidt et al., 2017). Respecto a la memoria operativa, su intervención se explica en cuanto a la necesidad de mantener una categoría de referencia y monitorizar las palabras ya producidas con el objetivo de no volver a repetirlas (Rende, Ramsberger, y Miyake, 2002). En consecuencia, es importante controlar también la variabilidad en estos procesos antes de concluir que la disminución del rendimiento en las tareas de fluidez fonológica está relacionada con la alteración del factor de fluidez. Esto no se ha realizado en ningún estudio hasta el momento. La producción en tareas de fluidez semántica se ha relacionado con la agenda visoespacial, mientras que el bucle fonológico intervendría en las tareas de fluidez fonológica (Rende et al., 2002). Anteriormente se ha demostrado que el bucle fonológico no está afectado en la narcolepsia con cataplejía. Por lo tanto, queda descartada la influencia de la memoria operativa como posible origen de la disminución del rendimiento en tareas de fluidez fonológica en la narcolepsia. También se ha descrito la influencia de la VPI en este tipo de tareas (Bittner y Crowe, 2007) y en este estudio se han encontrado importantes evidencias que sugieren su alteración. La variabilidad en la VPI se controló de forma estadística en los tres *subtests* de la tarea de fluidez fonológica. El primero de los tres *subtests*, así como la puntuación global mantuvieron la significación estadística. Es decir, la alteración en la fluidez verbal sólo se manifiesta durante el primer *subtest* (F). Tanto en el segundo *subtest* (A) como el tercero (S) las diferencias se explican mejor como la consecuencia de un enlentecimiento de la VPI. En resumen, se ha descrito una alteración “genuina” de la fluidez fonológica, pero como ya han propuesto otros autores, también parece haber un mecanismo de compensación que minimiza estas dificultades (Bellebaum y Daum, 2010). Algunos estudios con técnicas de neuroimagen indican que el córtex prefrontal dorsolateral estaría implicado en este mecanismo de compensación (Schaer et al., 2012), pero los resultados son contradictorios (Joo et al., 2011). La activación del

córtex prefrontal dorsolateral se ha relacionado con la realización de tareas de fluidez verbal (Ravnkilde et al., 2002) junto con la activación de otras áreas (Katzev, Tüscher, Hennig, Weiller, y Kaller, 2013). Una de estas áreas es la circunvolución frontal izquierda, donde algunos estudios han identificado cambios microestructurales en la narcolepsia con cataplejía (Nakamura et al., 2013) que apoyarían los resultados obtenidos en las tareas de fluidez.

La planificación de la conducta, que ha sido evaluada mediante el test del zoo, es equiparable en ambos grupos. Sin embargo, también se ha identificado una tendencia hacia la significación en relación con el tiempo que tarda el grupo de narcolepsia con cataplejía en completar el test. La puntuación en esta variable se relaciona más con un enlentecimiento de la VPI que con una dificultad en la planificación en otros estudios (Oosterman, Wijers, y Kessels, 2013). A pesar del efecto techo del test no existen evidencias, ni en este estudio ni en los revisados, que sugieran una alteración del proceso de planificación en la narcolepsia con cataplejía. El hecho de que los pacientes tarden más tiempo en completar la misma tarea, aún sin afectar a su puntuación final, es una evidencia más que apoya el enlentecimiento de la VPI.

La diferencia significativa en la puntuación del test de la búsqueda de la llave no coincide con los datos publicados hasta el momento. Sin embargo, existe cierto debate respecto a cuáles son funciones cognitivas concretas que evalúa esta tarea. Investigaciones recientes han puesto en duda su utilidad para evaluar la planificación y la relacionan tanto con la memoria operativa como con la inteligencia general (Oosterman, Molenveld, Rikkert, Marcel, y Kessels, 2010; Pavlos, Walker, Martin-Cooper, y Wellington, 2014). Teniendo en cuenta la discrepancia entre los resultados del test de zoo y el de la búsqueda de la llave, este último podría evaluar un aspecto diferente de las funciones ejecutivas. En ambas pruebas se persigue un objetivo similar, elaborar una

estrategia e implementarla de forma eficaz. En el caso del test de la búsqueda de la llave, las normas y la estructura de la tarea es mínima y ésta puede ser una de las razones que expliquen las diferencias. Se ha descrito que los pacientes con narcolepsia con cataplejía toman decisiones menos eficaces en situaciones consideradas ambiguas (Bayard et al., 2013). Pero también es necesario valorar qué procesos cognitivos subyacen a la realización de esta tarea. Según un reciente estudio, la ejecución de este test implica poner en marcha procesos como son la “imágenes mental” en la elaboración de una representación mental del entorno y la “navegación espacial” (Carrieri et al., 2017). A nivel neurofisiológico, durante la realización de este test se activa el córtex prefrontal ventrolateral (Carrieri et al., 2017). Es la misma región donde se ha descrito una alteración funcional en la narcolepsia con cataplejía (Saletu et al., 2009). Sería interesante valorar en futuras investigaciones el estado de la agenda visoespacial y su relación con este tipo de tareas.

6.3.5 Procesos cognitivos deficitarios en la narcolepsia con cataplejía

Hasta ahora se han descrito las pruebas en las cuales el grupo diagnosticado de narcolepsia con cataplejía rinde de forma distinta que el grupo control. También se han identificado cuáles son los principales procesos cognitivos alterados que afectan a la realización de estas pruebas. Por último, se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar qué pruebas neuropsicológicas discriminan mejor entre los grupos. El objetivo de este estudio no fue hallar la combinación de pruebas neuropsicológicas que diferencien entre ambos grupos con un interés diagnóstico. Ya se han realizado otros estudios con este objetivo con resultados prometedores (Fronczek et al., 2006). Este análisis nos sirvió para concretar un perfil de alteraciones neuropsicológicas en nuestra serie de pacientes con narcolepsia con cataplejía. La combinación de variables independientes que mejor ajuste proporcionaron al modelo fue:

la puntuación global de la tarea de fluidez fonológica, el resultado en la tarea de búsqueda de la llave y el tiempo de reacción medio para los aciertos de la tarea TRM. Con estas tres variables se consiguió clasificar de forma correcta al 84% de los casos del estudio, y redujo entre un 40 y un 53% el desajuste del modelo nulo.

El análisis de los coeficientes de correlación de Spearman de los resultados de evaluación neuropsicológica junto los cuestionarios de estado de ánimo, ansiedad y somnolencia aportó más información al respecto. En el grupo de narcolepsia con cataplejía se identificaron correlaciones moderadas entre la puntuación de Stroop PC, con los aciertos en la tarea de TRM y con la puntuación global de la prueba de fluidez verbal. Esta relación probablemente se explique por la implicación de la VPI en las tres tareas. En resumen, las principales alteraciones cognitivas en la narcolepsia con cataplejía se circunscriben a dificultades en el mantenimiento de la atención, problemas de fluidez verbal y enlentecimiento de la VPI. No obstante, todavía existen “zonas grises” que deben clarificarse en estudios posteriores como, por ejemplo, el funcionamiento de la agenda visoespacial.

6.4 Sintomatología de la narcolepsia

No se encontró ninguna otra relación entre los años de evolución y la sintomatología de la narcolepsia más allá de la comentada en apartados anteriores. Estos hallazgos son similares a los publicados hasta el momento (Nevsimalova et al., 2009). Del análisis de correlación de Spearman entre la sintomatología y las variables psicológicas, la única relación significativa se encontró entre la ESD subjetiva y la gravedad de la cataplejía.

A pesar de no haber podido agrupar a los pacientes en función de la toma de un tipo de medicación concreto, la toma de medicación correlacionó de forma positiva con

la excesiva somnolencia subjetiva y con la puntuación del BDI-II. Es de esperar que los pacientes con mayor somnolencia demanden tratamiento farmacológico, sin embargo, no se observó ninguna relación con la gravedad de la cataplejía. Respecto a la evaluación neuropsicológica, las únicas diferencias que se encontraron entre el grupo con tratamiento farmacológico y sin tratamiento se corresponden con la ratio B/A del TMT y con la puntuación en el *subtest* de Aritmética. Estos resultados deben de ser interpretados con cautela, el tamaño de la muestra es reducido y los grupos no están equiparados en las variables sociodemográficas. De forma similar, el hecho de que no se encuentren diferencias en las variables neuropsicológicas tampoco se debe interpretar como que la medicación no influye en el rendimiento en estas tareas. Como ya han indicado otros autores, la toma de cierto tipo de medicación como los estimulantes y el oxibato de sodio probablemente minimicen las alteraciones descritas anteriormente (van Schie et al., 2016).

6.5 Limitaciones del estudio

La presente investigación ha cumplido los principales objetivos para los que fue diseñada, no obstante, es necesario señalar una serie de limitaciones que pueden influir en la interpretación de los resultados.

La primera de las limitaciones está relacionada con el tamaño de la muestra. Este es un estudio sobre una enfermedad rara, por lo que el tamaño de la muestra del grupo de pacientes se puede considerar adecuado ($n=28$). Sin embargo, desde un punto de vista estadístico es un grupo de reducido tamaño. Este hecho limita bastante la potencia del análisis estadístico y la generalización de los resultados. Por último, el 64,3% del grupo experimental estaba bajo tratamiento farmacológico en el momento de la evaluación neuropsicológica. Según los resultados del análisis estadístico, esta variable no se

relaciona con los principales resultados presentados, pero existe cierta evidencia en la literatura de lo contrario. Por lo tanto, es posible que se pueda estar subestimando la intensidad de algunas alteraciones. Sin embargo, los resultados de este estudio reflejan bien las dificultades y alteraciones cognitivas que pueden presentar las personas con narcolepsia con cataplejía en su vida diaria, en la que normalmente se encuentran bajo medicación.

Capítulo 7: Conclusiones

A continuación se presentan las principales conclusiones de la investigación comenzando por las relacionadas con el rendimiento cognitivo de pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejía:

1. Se ha confirmado la existencia de dificultades moderadas en el mantenimiento de la atención en pacientes diagnosticados de narcolepsia con cataplejía.
 - Las alteraciones en la atención sostenida han demostrado ser independientes del tipo de tarea que se realice.
2. Se ha identificado un enlentecimiento de la velocidad de procesamiento de la información durante la ejecución de tareas clásicas, como el test de Stroop, en la narcolepsia con cataplejía.
 - Este hallazgo permite explicar parcialmente la disminución del rendimiento encontrada en otras tareas como por ejemplo la de fluidez verbal fonológica.
3. Estos dos procesos juegan un rol fundamental en la manifestación del resto de alteraciones cognitivas descritas. Por ello, las futuras investigaciones deberían tener en cuenta estos hallazgos tanto en la selección de los test neuropsicológicos como en la duración total de la batería.
4. Respecto a las funciones ejecutivas, se ha identificado una alteración en la fluidez verbal fonológica pero no en la fluidez verbal semántica. La diferencia se ha explicado en función de la exigencia o dificultad de la tarea, probablemente esta característica juegue un papel muy importante exacerbando estas dificultades.
5. Las quejas de concentración y memoria no se han asociado con las puntuaciones obtenidas en los test neuropsicológicos, pero sí con los niveles de ansiedad durante la evaluación. Este hallazgo es una evidencia de que estas quejas no reflejan necesariamente problemas de concentración o de memoria objetivables.

Por último, en cuanto a la sintomatología depresiva y la ansiedad y su relación con la sintomatología de la narcolepsia con cataplejía se puede concluir:

6. Las puntuaciones elevadas en el cuestionario de ansiedad se han relacionado con mayor frecuencia de parálisis del sueño de forma similar a como sucede en la población general. Sin embargo, la ansiedad no se ha asociado con el aumento de la frecuencia de la cataplejía.
7. La relación negativa entre los años desde el diagnóstico de la enfermedad y la puntuación del BDI-II probablemente refleje la adaptación progresiva a las repercusiones funcionales de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Abwender, D. A., Swan, J. G., Bowerman, J. T., & Connolly, S. W. (2001). Qualitative analysis of verbal fluency output: review and comparison of several scoring methods. *Assessment*, 8(3), 323-338. <https://doi.org/10.1177/107319110100800308>
- Adamantidis, A., & De Lecea, L. (2011). Optogenetic Probing of hypocretin's regulation of wakefulness. En C. R. Baumann, C. L. Bassetti, & T. E. Scammell (Eds.), *Narcolepsy: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. London: Springer.
- Aguirre, M., Broughton, R., & Stuss, D. (1985). Does memory impairment exist in Narcolepsy-Cataplexy? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7(1), 14-24. <https://doi.org/10.1080/01688638508401239>
- AIBT. (1944). *Army Individual Test Battery. Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Al Rajeh, S., Bademosi, O., Ismail, H., Awada, A., Dawodu, A., Al-Freihi, H., ... Al-Shammasi, S. (1993). A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology*, 12(3), 164-178.
- Allen, M. D., Hedges, D. W., Farrer, T. J., & Larson, M. J. (2012). Assessment of brain activity during memory encoding in a narcolepsy patient on and off modafinil using normative fMRI data. *Neurocase*, 18(1), 13-25. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.547508>
- Amara, A. W., & Maddox, M. H. (2017). Epidemiology of Sleep Medicine. En M. Kryger, T. Roth, & W. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (6th Edition)* (pp. 627-637). Philadelphia: Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00062-3>
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep*

- Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. (American Academy of Sleep Medicine, Ed.) (3rd ed.). Westchester.
- American Psychiatric Association. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV*. Washington, DC: Masson.
- Anic-Labat, S., Guilleminault, C., Kraemer, H. C., Meehan, J., Arrigoni, J., & Mignot, E. (1999). Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep*, 22(1), 77-87.
- Aran, A., Lin, L., Nevsimalova, S., Plazzi, G., Hong, S. C., Weiner, K., ... Mignot, E. (2009). Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*, 32(8), 979-983.
- Arango, M.-T., Kivity, S., & Shoenfeld, Y. (2014). Is narcolepsy a classical autoimmune disease? *Pharmacological Research*, 92, 6-12.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.10.005>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Bayard, S., Abril, B., Yu, H., Scholz, S., Carlander, B., & Dauvilliers, Y. (2011). Decision Making in Narcolepsy with Cataplexy. *Sleep*, 34, 99-104.
- Bayard, S., Croisier Langenier, M., Cochen De Cock, V., Scholz, S., & Dauvilliers, Y. (2012). Executive control of attention in narcolepsy. *PloS one*, 7(4), e33525.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033525>
- Bayard, S., & Dauvilliers, Y. (2013). Reward-based behaviors and emotional processing

- in human with narcolepsy-cataplexy. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 1-7.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00050>
- Bayard, S., Langenier, M. C., & Dauvilliers, Y. (2013). Effect of Psychostimulants on Impulsivity and Risk Taking in Narcolepsy with Cataplexy. *Sleep*, 36(9), 1335-1340.
<https://doi.org/10.5665/sleep.2958>
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A., & Lee, G. P. (1999). Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *Journal of Neuroscience*, 19(13), 5473-5481.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *BDI-II. Beck depression inventory. Second edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Becker, P. M., Schwartz, J. R. L., Feldman, N. T., & Hughes, R. J. (2004). Effect of modafinil on fatigue, mood, and health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Psychopharmacology*, 171(2), 133-139. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1508-9>
- Bellebaum, C., & Daum, I. (2010). Memory and Cognition in Narcolepsy. En M. Goswami, R. S. Pandi-Perumal, & J. M. Thorpy (Eds.), *Narcolepsy: A Clinical Guide* (pp. 223-229). New York: Springer.
- Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Phillips, G., LaRocca, N., Hudson, L. D., Rudick, R., & Consortium, M. S. O. A. (2017). Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*

- (Houndmills, Basingstoke, England), 23(5), 721-733.
<https://doi.org/10.1177/1352458517690821>
- Benton, L. A., Hamsher, K. D., & Sivan, A. B. (1994). *Controlled oral word association test. Multilingual aphasia examination*. Iowa: University of Iowa.
- Beutler, L. E., Ware, J. C., Karacan, I., & Thornby, J. I. (1981). Differentiating psychological characteristics of patients with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep*, 4(1), 39-47.
- Bittner, R. M., & Crowe, S. F. (2007). The relationship between working memory, processing speed, verbal comprehension and FAS performance following traumatic brain injury. *Brain Injury*, 21(7), 709-719.
<https://doi.org/10.1080/02699050701468917>
- Black, J., Reaven, N. L., Funk, S. E., McGaughey, K., Ohayon, M., Guilleminault, C., ... Mignot, E. (2014). The Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study: health-care utilization and cost findings. *Sleep Medicine*, 15(5), 522-529.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.001>
- Black, J., Reaven, N. L., Funk, S. E., McGaughey, K., Ohayon, M. M., Guilleminault, C., & Ruoff, C. (2017). Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study. *Sleep Medicine*, 33(Supplement C), 13-18.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.004>
- Brabec, J., Rulseh, A., Horinek, D., Pala, A., Guerreiro, H., Buskova, J., ... Sonka, K. (2011). Volume of the amygdala is reduced in patients with narcolepsy - a structural MRI study. *Neuro Endocrinology Letters*, 32(5), 652-656.
- Brenneis, C., Brandauer, E., Frauscher, B., Schocke, M., Trieb, T., Poewe, W., & Högl, G. (2005). The relationship between sleep architecture and daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 28(1), 10-18.
<https://doi.org/10.1093/sleep/28.1.10>

- B. (2005). Voxel-based morphometry in narcolepsy. *Sleep Medicine*, 6(6), 531-536.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.03.015>
- Broughton, R., Ghanem, Q., Hishikawa, Y., Sugita, Y., Nevsimalova, S., & Roth, B. (1981). Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared to matched controls. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 8(4), 299-304.
- Buela-Casal, G., Guillén-Riquelme, A., & Seisdedos Cubero, N. (2011). *Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo: Adaptación española* (8ª ed). Madrid: TEA Ediciones.
- Burgess, C. R., Oishi, Y., Mochizuki, T., Peever, J. H., & Scammell, T. E. (2013). Amygdala lesions reduce cataplexy in orexin knock-out mice. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(23), 9734-9742. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5632-12.2013>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). *The hayling and brixton tests*. Thurston, Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Cao, M., & Guilleminault, C. (2017). Narcolepsy: Diagnosis and management. En M. Kryger, T. Roth, & W. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (6th Edition)* (pp. 873-882). Philadelphia: Elsevier.
- Carrieri, M., Lancia, S., Bocchi, A., Ferrari, M., Piccardi, L., & Quaresima, V. (2017). Does ventrolateral prefrontal cortex help in searching for the lost key? Evidence from an fNIRS study. *Brain Imaging and Behavior*, 1-13.
<https://doi.org/10.1007/s11682-017-9734-7>
- Cellini, N. (2017). Memory consolidation in sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 35, 101-112. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.09.003>

- Cipolli, C., Campana, G., Campi, C., Mattarozzi, K., Mazzetti, M., Tuozi, G., ... Plazzi, G. (2009). Sleep and time course of consolidation of visual discrimination skills in patients with narcolepsy-cataplexy. *Journal of Sleep Research*, 18(2), 209-220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00712.x>
- Clearman, J., Klinger, V., & Szűcs, D. (2017). Visuospatial and verbal memory in mental arithmetic. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 70(9), 1837-1855. <https://doi.org/10.1080/17470218.2016.1209534>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological bulletin*, 112(1), 155.
- Damasio, A. (1994). Descarte's error. *New York: GP Putnam*.
- Damasio, A. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 351(1346), 1413-1420.
- Daniels, E., King, M. A., Smith, I. E., & Shneerson, J. M. (2001). Health-related quality of life in narcolepsy. *Journal of Sleep Research*, 10(1), 75-81.
- Dauvilliers, Y., Arnulf, I., & Mignot, E. (2007). Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*, 369, 499-511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60237-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60237-2)
- Dauvilliers, Y., Montplaisir, J., Molinari, N., Carlander, B., Ondze, B., Besset, A., & Billiard, M. (2001). Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology*, 57(11), 2029-2033.
- Dauvilliers, Y., Paquereau, J., Bastuji, H., Drouot, X., Weil, J.-S., & Viot-Blanc, V. (2009). Psychological health in central hypersomnias: the French Harmony study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(6), 636-641. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.161588>
- De Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X.-B., Foye, P. E., Danielson, P. E., ...

- Bartlett, F. S. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 322-327.
- De Zambotti, M., Pizza, F., Covassin, N., Vandi, S., Cellini, N., Stegagno, L., & Plazzi, G. (2014). Facing emotions in narcolepsy with cataplexy: Haemodynamic and behavioural responses during emotional stimulation. *Journal of Sleep Research*, 23(4), 432-440. <https://doi.org/10.1111/jsr.12133>
- Delazer, M., Högl, B., Zamarian, L., Wenter, J., Gschliesser, V., Ehrmann, L., ... Frauscher, B. (2011). Executive functions, information sampling, and decision making in narcolepsy with cataplexy. *Neuropsychology*, 25(4), 477-87. <https://doi.org/10.1037/a0022357>
- Denis, D., French, C. C., & Gregory, A. M. (2018). A systematic review of variables associated with sleep paralysis. *Sleep Medicine Reviews*, 38, 141-157.
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Dodel, R., Peter, H., Walbert, T., Spottke, A., Noelker, C., Berger, K., ... Mayer, G. (2004). The Socioeconomic Impact of Narcolepsy. *Sleep*, 27(6), 1123-1128.
- Dodet, P., Chavez, M., Leu-Semenescu, S., Golmard, J., & Arnulf, I. (2015). Lucid Dreaming in Narcolepsy. *Sleep*, 38(3), 487-497.
- Draganski, B., Geisler, P., Hajak, G., Schuierer, G., Bogdahn, U., Winkler, J., & May, A. (2002, noviembre). Hypothalamic gray matter changes in narcoleptic patients. *Nature Medicine*. United States. <https://doi.org/10.1038/nm1102-1186>
- Eriksson, K. S., Sergeeva, O., Brown, R. E., & Haas, H. L. (2001). Orexin/hypocretin

- excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(23), 9273-9279.
- Ferguson, C. J. (2009). An effect size primer: A guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice*, 40(5), 532.
- Fernandez-Duque, D., Baird, J. A., & Posner, M. I. (2000). Executive attention and metacognitive regulation. *Consciousness and Cognition*, 9(2), 288-307.
<https://doi.org/10.1006/ccog.2000.0447>
- Ficca, G., & Salzarulo, P. (2004). What in sleep is for memory. *Sleep Medicine*, 5, 225-230. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.01.018>
- Filardi, M., Pizza, F., Tonetti, L., Antelmi, E., Natale, V., & Plazzi, G. (2017). Attention impairments and ADHD symptoms in adult narcoleptic patients with and without hypocretin deficiency. *PLoS ONE*, 12(8), 1-12.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182085>
- Findley, L. J., Suratt, P. M., & Dinges, D. F. (1999). Time-on-task decrements in «steer clear» performance of patients with sleep apnea and narcolepsy. *Sleep*, 22(6), 804-809.
- Fischer, F. (1878). Epileptoide schlafzustände. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 8(1), 200-203.
- Fisk, A. D., & Schneider, W. (1981). Control and automatic processing during tasks requiring sustained attention: A new approach to vigilance. *Human factors*, 23(6), 737-750.
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning:

- Updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 26(7), 874-890.
- Fortuyn, H. A. D., Lappenschaar, M. ., Furer, J., Hodiamont, P. P., Rijnders, C. A. T., Renier, W. O., ... Overeem, S. (2010). Anxiety and mood disorders in narcolepsy : a case – control study. *General Hospital Psychiatry*, 32(1), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.08.007>
- Fortuyn, H. A. D., Mulders, P. C., Renier, W. O., Buitelaar, J. K., & Overeem, S. (2011). Narcolepsy and psychiatry : An evolving association of increasing interest. *Sleep Medicine*, 12(7), 714-719. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.01.013>
- Fried, E. I. (2017). The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *Journal of Affective Disorders*, 208, 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The Relations Among Inhibition and Interference Control Functions: A Latent-Variable Analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101-135. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Fronczek, R., Middelkoop, H. A. M., van Dijk, J. G., & Lammers, G. J. (2006). Focusing on vigilance instead of sleepiness in the assessment of narcolepsy: high sensitivity of the Sustained Attention to Response Task (SART). *Sleep*, 29(2), 187-191.
- Fulda, S., & Schulz, H. (2001). Cognitive dysfunction in sleep disorders. *Sleep medicine reviews*, 5(6), 423-445. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0157>
- Gabehart, R., & Van Dongen, H. (2017). Circadian rhythms in sleepiness, alertness, and performance. En M. Kryger, T. Roth, & W. Dement (Eds.), *Principles and Practice*

- of Sleep Medicine (6th Edition)* (pp. 388-395). Philadelphia: Elsevier.
- Gélineau, J. (1880). De la narcolepsie. *Gazette des Hôpitaux*, 53, 626-8.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V, Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi Zucconi, G., & Vescia, S. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural Brain Research*, 69(1-2), 157-166.
- Godbout, R., & Montplaisir, J. (1986). All-Day Performance Variations in Normal and Narcoleptic Subjects. *Sleep*, 9(1), 200-204.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop Color and Word Test. A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, Illinois: Stoelting Co.
- Golden, C. J. (2007). *Stroop Test de colores y palabras* (5ª ed). Madrid: TEA Ediciones.
- Guilleminault, C., Montplaisir, J., Billiard, M., & Dement, W. C. (1975). Proceedings: Automatic behavior syndrome in patients with excessive daytime somnolence. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39(4), 432-433.
- Guilleminault, C., Wilson, R. A., & Dement, W. C. (1974). A study on cataplexy. *Archives of Neurology*, 31(4), 255-261.
- Hara, J., Beuckmann, C. T., Nambu, T., Willie, J. T., Chemelli, R. M., Sinton, C. M., ... Sakurai, T. (2001). Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 30(2), 345-354.
- Harris, G. C., Wimmer, M., & Aston-Jones, G. (2005). A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 437(7058), 556-559.
<https://doi.org/10.1038/nature04071>
- Hasegawa, E., Maejima, T., Yoshida, T., Maseck, O. A., Herlitze, S., Yoshioka, M., ...

- Mieda, M. (2017). Serotonin neurons in the dorsal raphe mediate the anticataplectic action of orexin neurons by reducing amygdala activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(17), E3526-E3535. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614552114>
- Hays, P. (1992). False but sincere accusations of sexual assault made by narcoleptic [correction of narcotic] patients,. *The Medico-Legal Journal*, 60 (Pt 4), 265-271. <https://doi.org/10.1177/002581729206000405>
- Henneberg, R. (1916). Uber genuine narkolepsie. *Neurologisches Zentralblatt*, 30, 282-290.
- Henry, G. K., Satz, P., & Heilbronner, R. L. (1993). Evidence of a perceptual-encoding deficit in narcolepsy? *Sleep*, 16(2), 123-127.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., & Dement, W. C. (1973). Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 10(4), 431-436.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*, 6(2), 65-70.
- Honda, Y. (1979). Census of narcolepsy, cataplexy and sleep life among teenagers in Fujisawa city. *Sleep Research*, 8(8), 191.
- Honda, Y., Asaka, A., Tanaka, Y., & Juji, T. (1983). Discrimination of narcolepsy by using genetic markers and HLA. *Sleep Research*, 12, 254.
- Hood, B., & Bruck, D. (1997). Metamemory in narcolepsy. *J Sleep Res*, 6(September 1996), 205-10.
- Hood, B., & Bruck, D. (2002). A comparison of sleep deprivation and narcolepsy in terms of complex cognitive performance and subjective sleepiness. *Sleep Medicine*, 3(3),

- 259-266. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00005-9)
- Hor, H., Bartesaghi, L., Kutalik, Z., Vicario, J. L., de Andres, C., Pfister, C., ... Peraita-Adrados, R. (2011). A missense mutation in myelin oligodendrocyte glycoprotein as a cause of familial narcolepsy with cataplexy. *American Journal of Human Genetics*, 89(3), 474-479. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.08.007>
- Hor, H., Kutalik, Z., Dauvilliers, Y., Valsesia, A., Lammers, G. J., Donjacour, C. E. H. M., ... Tafti, M. (2010). Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nature Genetics*, 42(9), 786-789. <https://doi.org/10.1038/ng.647>
- Huang, Y.-S., Liu, F.-Y., Lin, C.-Y., Hsiao, I.-T., & Guilleminault, C. (2016). Brain imaging and cognition in young narcoleptics. *Sleep Medicine*, (2016). <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.11.023>
- Hublin, C., Kaprio, J., Partinen, M., Koskenvuo, M., Heikkila, K., Koskimies, S., & Guilleminault, C. (1994). The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Annals of neurology*, 35(6), 709-716.
- Ingravallo, F., Gnucci, V., Pizza, F., Vignatelli, L., Govi, A., Dormi, A., ... Plazzi, G. (2012). The burden of narcolepsy with cataplexy: How disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Medicine*, 13(10), 1293-1300. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.002>
- Inocente, C. O., Gustin, M.-P., Lavault, S., Guignard-Perret, A., Raoux, A., Christol, N., ... Franco, P. (2014). Quality of life in children with narcolepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 20(8), 763-771. <https://doi.org/10.1111/cns.12291>
- Izquierdo-Vicario, Y., Ramos-Platón, M.-J., Conesa-Peraleja, D., Lozano-Parra, A. B., &

- Espinar-Sierra, J. (1997). Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep*, 20(8), 676-677.
- Jara, C. O., Popp, R., Zulley, J., Hajak, G., & Geisler, P. (2011). Determinants of depressive symptoms in narcoleptic patients with and without cataplexy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(5), 329-334. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182174fd3>
- Jennum, P., Ibsen, R., Petersen, E. R., Knudsen, S., & Kjellberg, J. (2012). Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners. *Sleep medicine*, 13(8), 1086-1093.
- Jennum, P., Knudsen, S., & Kjellberg, J. (2009, junio). The Economic Consequences of Narcolepsy. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*.
- John, J., Thannickal, T. C., McGregor, R., Ramanathan, L., Ohtsu, H., Nishino, S., ... Cornford, M. (2013). Greatly increased numbers of histamine cells in human narcolepsy with cataplexy. *Annals of neurology*, 74(6), 786-793.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Joo, E. Y., Hong, S. B., Woo, S. T., Jee, H. K., Sun, J. H., Yong, W. C., ... Kim, L. (2005). Cerebral perfusion abnormality in narcolepsy with cataplexy. *NeuroImage*, 28(2), 410-416. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.019>
- Joo, E. Y., Jeon, S., Lee, M., Kim, S. T., Yoon, U., Koo, D. L., ... Hong, S. B. (2011). Analysis of Cortical Thickness in Narcolepsy Patients with Cataplexy. *Sleep*, 34(10), 1357-64. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1278>

- Kales, A., Soldatos, C. R., Bixler, E. O., Caldwell, A., Cadieux, R. J., Verrechio, J. M., & Kales, J. D. (1982). Narcolepsy-cataplexy. II. Psychosocial consequences and associated psychopathology. *Archives of Neurology*, 39(3), 169-171.
- Katzev, M., Tüscher, O., Hennig, J., Weiller, C., & Kaller, C. P. (2013). Revisiting the functional specialization of left inferior frontal gyrus in phonological and semantic fluency: the crucial role of task demands and individual ability. *Journal of Neuroscience*, 33(18), 7837-7845.
- Kessels, R. P. C., van den Berg, E., Ruis, C., & Brands, A. M. A. (2008). The backward span of the Corsi Block-Tapping Task and its association with the WAIS-III Digit Span. *Assessment*, 15(4), 426-434.
- Kim, S. J., Lyoo, I. K., Lee, Y. S., Lee, J.-Y., Yoon, S. J., Kim, J. E., ... Jeong, D.-U. (2009). Gray matter deficits in young adults with narcolepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 119(1), 61-67. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01063.x>
- Koepsell, T. D., Longstreth, W. T., & Ton, T. G. N. (2010). Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically predisposed people. *Journal of Sleep Research*, 19, 80-86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00756.x>
- Kofmel, N. C., Schmitt, W. J., Hess, C. W., Gugger, M., & Mathis, J. (2014). Sleepiness and performance is disproportionate in patients with non-organic hypersomnia in comparison to patients with narcolepsy and mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Neuropsychobiology*, 70(3), 189-194. <https://doi.org/10.1159/000365486>
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American statistical Association*, 47(260), 583-621.

- Lavie, P., & Peled, R. (1987). Narcolepsy is a rare disease in Israel. *Sleep*, 10(6), 608-609.
- Lecendreux, M., Maret, S., Bassetti, C., Mouren, M.-C., & Tafti, M. (2003). Clinical efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins near the onset of narcolepsy in a 10-year-old boy. *Journal of Sleep Research*, 12(4), 347-348.
- Lee, M.-J., Lee, S.-Y., Yuan, S.-S., Yang, C.-J., Yang, K.-C., Lee, T.-L., ... Wang, L.-J. (2017). Comorbidity of narcolepsy and depressive disorders: a nationwide population-based study in Taiwan. *Sleep Medicine*, 39, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.022>
- Lee, R. S. C., Hermens, D. F., Porter, M. A., & Redoblado-Hodge, M. A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 140(2), 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.023>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed). New York: Oxford University Press.
- Liblau, R. S., Vassalli, A., Seifinejad, A., & Tafti, M. (2015). Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *The Lancet Neurology*, 14(3), 318-328. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70218-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70218-2)
- Lilliefors, H. W. (1967). On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American statistical Association*, 62(318), 399-402.
- Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., ... Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*, 98(3), 365-376.

- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J. M., Junqué, C., Vendrell, J. M., & Barraquer-Bordas, J. L. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis: exploring the working memory system. *Archives of Neurology*, 45(6), 607-610.
- Longstreth, W. T., Koepsell, T. D., Ton, T. G., Hendrickson, A. F., & van Belle, G. (2007). The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*, 30(1), 13-26.
- Luca, G., Haba-Rubio, J., Dauvilliers, Y., Lammers, G.-J., Overeem, S., Donjacour, C. E., ... Tafti, M. (2013). Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *Journal of Sleep Research*, 22(5), 482-495. <https://doi.org/10.1111/jsr.12044>
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109(2), 163-203.
- Mahoney, C. E., Agostinelli, L. J., Brooks, J. N. K., Lowell, B. B., & Scammell, T. E. (2017). GABAergic Neurons of the Central Amygdala Promote Cataplexy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(15), 3995-4006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4065-15.2017>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics*, 50-60.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048-52. <https://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Martinez-Orozco, F. J., Vicario, J. L., De Andres, C., Fernandez-Arquero, M., & Peraita-Adrados, R. (2016). Comorbidity of Narcolepsy Type 1 With Autoimmune Diseases and Other Immunopathological Disorders: A Case-Control Study. *Journal of*

Clinical Medicine Research, 8(7), 495-505. <https://doi.org/10.14740/jocmr2569w>

- Matoulek, M., Tuka, V., Fialová, M., Nevšimalová, S., & Šonka, K. (2017). Cardiovascular fitness in narcolepsy is inversely related to sleepiness and the number of cataplexy episodes. *Sleep Medicine*, 34(Supplement C), 7-12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.02.017>
- Mayer, G., & Lammers, G. J. (2014). The MSLT: More objections than benefits as a diagnostic gold standard? *Sleep*, 37(6), 1027-1028. <https://doi.org/10.5665/sleep.3748>
- Mazzetti, M., Plazzi, G., Campi, C., Cicchella, A., Mattarozzi, K., Tuozi, G., ... Cipolli, C. (2012). Sleep-dependent consolidation of motor skills in patients with narcolepsy-cataplexy. *Archives italiennes de biologie*, 150(2/3), 185-193.
- Meletti, S., Vaudano, A. E., Pizza, F., Ruggieri, A., Vandi, S., Teggi, A., ... Plazzi, G. (2015). The Brain Correlates of Laugh and Cataplexy in Childhood Narcolepsy. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(33), 11583-11594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0840-15.2015>
- Mignot, E. (2011). Etiology and genetics of human narcolepsy. En C. R. Baumann, C. L. Bassetti, & T. E. Scammell (Eds.), *Narcolepsy: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment* (pp. 3-17). London: Springer.
- Mignot, E., Lammers, G. J., Ripley, B., Okun, M., Nevsimalova, S., Overeem, S., ... Nishino, S. (2002). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Archives of Neurology*, 59(10), 1553-1562.
- Mignot, E., Lin, L., Finn, L., Lopes, C., Pluff, K., Sundstrom, M. L., & Young, T. (2006).

- Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain*, 129(Pt 6), 1609-1623.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl079>
- Mignot, E., Lin, X., Arrigoni, J., Macaubas, C., Olive, F., Hallmayer, J., ... Grunet, F. C. (1994). DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep*, 17(8 Suppl), S60-7.
- Mignot, E., Lin, X., Kalil, J., George, C., Singh, S., Billiard, M., ... Dement, W. C. (1992). DQB1-0602 (DQw1) is not present in most nonDR2 Caucasian narcoleptics. *Sleep*, 15(5), 415-422.
- Mileykovskiy, B. Y., Kiyashchenko, L. I., & Siegel, J. M. (2005). Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 46(5), 787-798.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.035>
- Mitler, M. M., Boysen, B. G., Campbell, L., & Dement, W. C. (1974). Narcolepsy-cataplexy in a female dog. *Experimental Neurology*, 45(2), 332-340.
- Mitler, M. M., Soave, O., & Dement, W. C. (1976). Narcolepsy in seven dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 168(11), 1036-1038.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49-100.
- Mohn, C., & Rund, B. R. (2016). Neurocognitive profile in major depressive disorders: relationship to symptom level and subjective memory complaints. *BMC Psychiatry*, 16(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0815-8>

- Moraes, M., Rossini, S., & Reimão, R. (2012). Executive attention and working memory in narcoleptic outpatients. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 70(5), 335-340. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012005000007>
- Mullington, J., & Broughton, R. (1993). Scheduled naps in the management of daytime sleepiness in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*, 16(5), 444-456.
- Nakamura, M., Nishida, S., Hayashida, K., Ueki, Y., Dauvilliers, Y., & Inoue, Y. (2013). Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy. *PloS One*, 8(11), e81059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081059>
- Naumann, A., Bellebaum, C., & Daum, I. (2006). Cognitive deficits in narcolepsy. *Journal of sleep research*, 15(3), 329-38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00533.x>
- Nemcova, V., Krasensky, J., Kemlink, D., Petrovicky, P., Vaneckova, M., Seidl, Z., ... Sonka, K. (2015). Hippocampal but not amygdalar volume loss in narcolepsy with cataplexy. *Neuro endocrinology letters*, 36(7), 682—688.
- Nevsimalova, S., Buskova, J., Kemlink, D., Sonka, K., & Skibova, J. (2009). Does age at the onset of narcolepsy influence the course and severity of the disease? *Sleep Medicine*, 10(9), 967-972. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.01.010>
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological bulletin*, 126(2), 220.
- Nightingale, S., Orgill, J. C., Ebrahim, I. O., de Lacy, S. F., Agrawal, S., & Williams, A. J. (2005). The association between narcolepsy and REM behavior disorder (RBD). *Sleep Medicine*, 6(3), 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.11.007>

- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J., & Mignot, E. (2000). Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 355(9197), 39-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05582-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05582-8)
- Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Nevsimalova, S., Lammers, G. J., Vankova, J., ... Mignot, E. (2001). Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy. *Annals of Neurology*, 50(3), 381-388.
- Norman, D., & Shallice, T. (1986). Attention to action. En *Consciousness and self-regulation* (pp. 1-18). La Jolla, California: Springer.
- O'Bryne, J. N., Salimi, A., & Dang-Vu, T. T. (2016). Neuroimaging in narcolepsy. En M. Goswami, M. J. Thorpy, & S. R. Pandi-Perumal (Eds.), *Narcolepsy: A Clinical Guide* (pp. 177-191). Springer.
- Ohayon, M. M. (2013). Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities : a comparison with the general population. *Sleep Medicine*, 14(6), 488-492. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.03.002>
- Ohayon, M. M., Priest, R. G., Caulet, M., & Guilleminault, C. (1996). Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *The British Journal of Psychiatry*, 169(4), 459 LP-467.
- Ohayon, M. M., Priest, R. G., Zulley, J., Smirne, S., & Paiva, T. (2002). Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population. *Neurology*, 58(12), 1826-1833.
- Oosterman, J. M., Molenveld, M., Rikkert, O., Marcel, G. M., & Kessels, R. P. C. (2010). Diagnostic utility of the Key Search Test as a measure of executive functions. *Psychogeriatrics*, 10(4), 173-178.

- Oosterman, J. M., Vogels, R. L. C., van Harten, B., Gouw, A. A., Poggesi, A., Scheltens, P., ... Scherder, E. J. A. (2010). Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the Trail Making Test in elderly people. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(2), 203-219.
- Oosterman, J. M., Wijers, M., & Kessels, R. P. C. (2013). Planning or something else? Examining neuropsychological predictors of zoo map performance. *Applied Neuropsychology*, 20(2), 103-109. <https://doi.org/10.1080/09084282.2012.670150>
- Orellana, C., Villemin, E., Tafti, M., Carlander, B., Besset, A., & Billiard, M. (1994). Life events in the year preceding the onset of narcolepsy. *Sleep*, 17(8 Suppl), S50-3.
- Overeem, S., van Nues, S. J., van der Zande, W. L., Donjacour, C. E., van Mierlo, P., & Lammers, G. J. (2011). The clinical features of cataplexy: A questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Medicine*, 12(1), 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.05.010>
- Pardo, A., & San Martín, R. (2015). *Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud II* (2.^a ed.). Madrid: Síntesis.
- Park, Y. K., Kwon, O. H., Joo, E. Y., Kim, J. H., Lee, J. M., Kim, S. T., & Hong, S. B. (2016). White matter alterations in narcolepsy patients with cataplexy: Tract-based spatial statistics. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 181-189. <https://doi.org/10.1111/jsr.12366>
- Partinen, M., Kornum, B. R., Plazzi, G., Jennum, P., Julkunen, I., & Vaarala, O. (2014). Narcolepsy as an autoimmune disease : the role of H1N1. *The Lancet Neurology*, 13(6), 600-613. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70075-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70075-4)
- Partinen, M., Saarenpää-Heikkilä, O., Ilveskoski, I., Hublin, C., Linna, M., Olsén, P., ...

- Espo, M. (2012). Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PloS one*, 7(3), e33723.
- Pavlos, S., Walker, K., Martin-Cooper, J., & Wellington, R. (2014). B-02 Examining the Construct Validity of the BADS Key Search Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(6).
- Peña-Casanova, J. (2005). *Programa integrado de exploración neuropsicológica: Test Barcelona*. Elsevier España.
- Peraita-Adrados, R., Lopez-Esteban, P., Garcia-Penas, J. J., Vicario, J. L., Escudero, C., Santamaria, J., ... Gutierrez-Solana, L. G. (2011). Narcolepsy-cataplexy induced by a cow milk oral immunotherapy protocol? *Sleep Medicine*, 12(7), 730-731. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.06.002>
- Peraita-Adrados, R., Río-Villegas, R., & Vela-Bueno, A. (2015). Factores ambientales en la etiología de la narcolepsia- cataplejía . Estudio de casos y controles de una serie. *Rev Neurol*, 60(12), 529-534.
- Petersen, S. ., & Posner, M. (2012). The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annual review of neuroscience*, 21(35), 73-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>.The
- Peyron, C., Faraco, J., Rogers, W., Ripley, B., Overeem, S., Charnay, Y., ... Mignot, E. (2000). A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nature Medicine*, 6(9), 991-997. <https://doi.org/10.1038/79690>
- Philip, P., Sagaspe, P., Lagarde, E., Leger, D., Ohayon, M. M., Bioulac, B., ... Taillard,

- J. (2010). Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Medicine*, 11(10), 973-979.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.010>
- Picchioni, D., Hope, C. R., & Harsh, J. R. (2007). A case-control study of the environmental risk factors for narcolepsy. *Neuroepidemiology*, 29(3-4), 185-192.
<https://doi.org/10.1159/000111581>
- Pizza, F., Magnani, M., Indrio, C., & Plazzi, G. (2014). The hypocretin system and psychiatric disorders. *Current psychiatry reports*, 16(2), 433.
<https://doi.org/10.1007/s11920-013-0433-9>
- Plazzi, G., Ferri, R., Antelmi, E., Bayard, S., Franceschini, C., Cosentino, F. I. I., ... Dauvilliers, Y. (2010). Restless Legs Syndrome is Frequent in Narcolepsy with Cataplexy Patients. *Sleep*, 33(5), 689-694.
- Plazzi, G., Serra, L., & Ferri, R. (2008). Nocturnal aspects of narcolepsy with cataplexy. *Sleep Medicine Reviews*, 12(2), 109-128.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.08.010>
- Poli, F., Plazzi, G., Di Dalmazi, G., Ribichini, D., Vicennati, V., Pizza, F., ... Pagotto, U. (2009). Body Mass Index-Independent Metabolic Alterations in Narcolepsy with Cataplexy. *Sleep*, 32(11), 1491-1497.
- Ponz, A., Khatami, R., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Schwartz, S., & Bassetti, C. L. (2010). Reduced amygdala activity during aversive conditioning in human narcolepsy. *Annals of Neurology*, 67(3), 394-398. <https://doi.org/10.1002/ana.21881>
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.

<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>

- Rahe, R. H., Meyer, M., Smith, M., Kjaer, G., & Holmes, T. H. (1964). Social stress and illness onset. *Journal of psychosomatic research*, 8(1), 35-44.
- Ravnkilde, B., Videbech, P., Rosenberg, R., Gjedde, A., & Gade, A. (2002). Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's Test and verbal fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(4), 534-547. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.4.534.1033>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills*, 8(3), 271-276.
- Rende, B., Ramsberger, G., & Miyake, A. (2002). Commonalities and differences in the working memory components underlying letter and category fluency tasks: a dual-task investigation. *Neuropsychology*, 16(3), 309.
- Reynolds, C. R. (1997). Forward and backward memory span should not be combined for clinical analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(1), 29-40.
- Rieger, M., Mayer, G., & Gauggel, S. (2003). Attention deficits in patients with narcolepsy. *Sleep*, 26(1), 36-43.
- Ríos-Lago, M., Alonso, R., Periañez, J. A., Paúl, N., Oliva, P., & Álvarez-Linera, J. (2008). Tensor de difusión por resonancia magnética y velocidad de procesamiento: estudio de la sustancia blanca en pacientes con traumatismo craneoencefálico. *Trauma Fund. Mapfre*, 19(2), 102-112.
- Rios-Lago, M., Lubrini, G., Periañez, J., Viejo-Sobera, R., & Tirapu-Ustárrroz, J. (2012). Velocidad de procesamiento de la información. En J. Tirapu-Ustárrroz, A. Garcia-Molina, M. Rios-Lago, & A. Ardila-Ardila (Eds.), *Neuropsicología de la corteza*

prefrontal y las funciones ejecutivas (pp. 241-263). Barcelona: Viguera.

- Rios-Lago, M., Periañez, J. A., & Muñoz-Cespedes, J. M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18(3), 257-272. <https://doi.org/10.1080/02699050310001617442>
- Ripley, B., Fujiki, N., Okura, M., Mignot, E., & Nishino, S. (2001). Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy. *Neurobiology of Disease*, 8(3), 525-534. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0389>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current Biology*, 14(3), 208-212. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.01.027>
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). Oops!': performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35(6), 747-758.
- Robertson, I. H., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. (1996). The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 2(6), 525-534.
- Rogers, A. E., Aldrich, M. S., & Lin, X. (2001). A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep*, 24(4), 385-391.
- Ruoff, C. M., Reaven, N. L., Funk, S. E., McGaughey, K. J., Ohayon, M. M., Guilleminault, C., & Black, J. (2017). High Rates of Psychiatric Comorbidity in Narcolepsy: Findings From the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) Study of 9,312 Patients in the United States. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(2), 171-176. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10262>

- Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(3), 171-181. <https://doi.org/10.1038/nrn2092>
- Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., ... Wilson, S. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573-585.
- Saletu, M., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G. M., Mandl, M., Saletu, B., & Zeitlhofer, J. (2009). Modafinil improves information processing speed and increases energetic resources for orientation of attention in narcoleptics: Double-blind, placebo-controlled ERP studies with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Sleep Medicine*, 10, 850-858. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.12.005>
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J. a, Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438-50. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>
- Sansa, G., Iranzo, A., & Santamaria, J. (2010). Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Medicine*, 11(1), 93-95. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.02.009>
- Sanz, J., & Vazquez, C. (2011). Adaptación española del Inventario para Depresión de Beck-II (BDI-II). Manual. Madrid: Pearson Education.
- Sarkanen, T. O., Alakuijala, A. P. E., Dauvilliers, Y., & Partinen, M. M. (2017). Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-

- analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.06.006>
- Schaer, M., Poryazova, R., Schwartz, S., Bassetti, C. L., & Baumann, C. R. (2012). Cortical morphometry in narcolepsy with cataplexy. *Journal of Sleep Research*, 21(5), 487-494. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01000.x>
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Nocker, M., Gschliesser, V., Ehrmann, L., ... Högl, B. (2012). White and gray matter abnormalities in narcolepsy with cataplexy. *Sleep*, 35(3), 345-51. <https://doi.org/10.5665/sleep.1692>
- Schmidt, C. S. M., Schumacher, L. V., Römer, P., Leonhart, R., Beume, L., Martin, M., ... Kaller, C. P. (2017). Are semantic and phonological fluency based on the same or distinct sets of cognitive processes? Insights from factor analyses in healthy adults and stroke patients. *Neuropsychologia*, 99, 148-155.
- Schmidt, F. M., Arendt, E., Steinmetzer, A., Bruegel, M., Kratzsch, J., Strauss, M., ... Schonknecht, P. (2011). CSF-hypocretin-1 levels in patients with major depressive disorder compared to healthy controls. *Psychiatry Research*, 190(2-3), 240-243. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.06.004>
- Schneider, W., & Chein, J. M. (2003). Controlled & automatic processing: behavior, theory, and biological mechanisms. *Cognitive science*, 27(3), 525-559.
- Schneider, W., & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological review*, 84(1), 1.
- Schredl, M. (2009). Dreams in patients with sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 13(3), 215-221. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.06.002>
- Schwartz, M., & Kilduff, T. S. (2015). The neurobiology of sleep and wakefulness. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(4), 615-644.

<https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.002>.THE

Schwartz, S., Ponz, A., Poryazova, R., Werth, E., Boesiger, P., Khatami, R., & Bassetti, C. L. (2008). Abnormal activity in hypothalamus and amygdala during humour processing in human narcolepsy with cataplexy. *Brain*, 131(Pt 2), 514-522.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm292>

Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology*, 5, 772.

Siegel, J. M. (2017). Rapid Eye Movement Sleep. En M. Kryger, T. Roth, & W. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (6th Edition)* (pp. 78-95). Philadelphia: Elsevier.

Silber, M. H., Krahn, L. E., Olson, E. J., & Pankratz, V. S. (2002). The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*, 25(2), 197-202.

Singh, S. M., George, C. F., Kryger, M. H., & Jung, J. H. (1990). Genetic heterogeneity in narcolepsy. *The Lancet*, 335(8691), 726-727.

Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9(2), 117-130.
<https://doi.org/10.1080/01688638708405352>

Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach*. New York: The Guilford Press.

Spearman, C. (1904). The proof and measurement of association between two things. *The American journal of psychology*, 15(1), 72-101.

- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). Manual of the State-trait anxiety inventory (Self-Evaluation Questionnaire). Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
- Stepanski, E. J., Markey, J. J., Zorick, F. J., & Roth, T. (1990). Psychometric profiles of patient populations with excessive daytime sleepiness. *Henry Ford Hospital Medical Journal*, 38(4), 219-222.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. American Chemical Society.
- Sturzenegger, C., & Bassetti, C. L. (2004). The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal. *Journal of sleep research*, 13(4), 395-406.
- Szakács, A., Hallbook, T., Tideman, P., Darin, N., & Wentz, E. (2015). Psychiatric comorbidity and cognitive profile in children with narcolepsy with or without association to the H1N1 influenza vaccination. *Sleep*, 38(4), 615-621. <https://doi.org/10.5665/sleep.4582>
- Thannickal, T. C., Moore, R. Y., Nienhuis, R., Ramanathan, L., Gulyani, S., Aldrich, M., ... Siegel, J. M. (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 27(3), 469-474.
- Thomann, J., Sc, M., Baumann, C. R., Landolt, H., Ph, D., Werth, E., & Ph, D. (2014). Psychomotor vigilance task demonstrates impaired vigilance in disorders with excessive daytime sleepiness. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(9), 1019-24.
- Tio, E., Gaig, C., Giner-Soriano, M., Romero, O., Jurado, M.-J., Sansa, G., ... Santamaria, J. (2017). The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain). *Journal of Sleep*

Research. <https://doi.org/10.1111/jsr.12640>

Tirapu-Ustárroz, J., Cordero-Andrés, P., Luna-Lario, P., & Hernández-Goñi, P. (2017).

Propuesta de un modelo de funciones ejecutivas basado en análisis factoriales.

Revista de neurología, 75-84.

Tirapu-Ustarroz, J., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas.

Revista de neurología, 41(8), 475-484.

Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., & Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones

ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de neurología*, 34(7),

673-685.

Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., Pelegrín-Valero, C., & Albéniz-Ferreras, A.

(2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas.

Revista de neurología, 41(3), 177-186.

Valko, P. O., Gavrilov, Y. V., Yamamoto, M., Reddy, H., Haybaeck, J., Mignot, E., ...

Scammell, T. E. (2013). Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in

narcolepsy. *Annals of Neurology*, 74(6), 794-804. <https://doi.org/10.1002/ana.24019>

Van Schie, M. K. M., Thijs, R. D., Fronczek, R., Middelkoop, H. a M., Lammers, G. J.,

& Van Dijk, J. G. (2012). Sustained attention to response task (SART) shows

impaired vigilance in a spectrum of disorders of excessive daytime sleepiness.

Journal of Sleep Research, 21(4), 390-395. [https://doi.org/10.1111/j.1365-](https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00979.x)

2869.2011.00979.x

Van Schie, M. K. M., Werth, E., Lammers, G. J., Overeem, S., Baumann, C. R., &

Fronczek, R. (2016). Improved vigilance after sodium oxybate treatment in

narcolepsy. *Journal of Sleep Research*, 24(4), 488-496.

- Vandeputte, M., & Weerd, A. De. (2003). Sleep disorders and depressive feelings : a global survey with the Beck depression scale. *Sleep Medicine*, 4, 343-345.
[https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00059-5](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00059-5)
- Verdejo-García, A., & Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190(4), 517-530.
- Vignatelli, L., Plazzi, G., Peschechera, F., Delaj, L., & Alessandro, R. D. (2011). A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*, 12(1), 19-23.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.07.008>
- Vogel, G. (1960). Studies in psychophysiology of dreams. III. The dream of narcolepsy. *Archives of General Psychiatry*, 3, 421-428.
- Von Economo, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 71(3), 249-259.
- Von Economo, C. (1931). *Encephalitis Lethargica: Its Sequelae and Treatment...* London: Oxford University Press.
- Wamsley, E., Donjacour, C. E. H. M., Scammell, T. E., Lammers, G. J., & Stickgold, R. (2014). Delusional confusion of dreaming and reality in narcolepsy. *Sleep*, 37(2), 419-422.
- Wamsley, E. J. (2016). Dreaming in narcolepsy. En M. Goswami, M. J. Thorpy, & S. R. Pandi-Perumal (Eds.), *Narcolepsy: A Clinical Guide* (2.^a ed., pp. 257-263). Springer.
- Wechsler, D. (2012). WAIS-IV. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV. Manual tecnico y de interpretación. Madrid: PsychCorp.

- Westphal, C. (1877). Eigentümliche mit einschlafen verbundene anfälle. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 7, 631-635.
- Wijnans, L., Lecomte, C., de Vries, C., Weibel, D., Sammon, C., Hviid, A., ... Sturkenboom, M. C. J. M. (2013). The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine*, 31(8), 1246-1254.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.015>
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. (1996). *Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. Manual*. London: Pearson.
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*, 310(20), 2191.
- Yerkes, R. M., & Dodson, J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *Journal of comparative neurology*, 18(5), 459-482.
- Yoon, S.-M., Joo, E. Y., Kim, J. Y., Hwang, K. J., & Hong, S. B. (2013). Is High IQ Protective Against Cognitive Dysfunction in Narcoleptic Patients? *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 9(2), 118-124.
<https://doi.org/10.3988/jcn.2013.9.2.118>
- Zamarian, L., Högl, B., Delazer, M., Hingerl, K., Gabelia, D., Mitterling, T., ... Frauscher, B. (2015). Subjective deficits of attention , cognition and depression in patients with narcolepsy. *Sleep Medicine*, 16(1), 45-51.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.025>
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (2005). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*.

Würselem, Germany: Psytest.

Zung, W. W. K. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of general psychiatry*,
12(1), 63-70.

Anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos episodio depresivo mayor (DSM-IV-TR)

a. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p.ej. se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). Nota: En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día.
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día
7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)

9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
-
- b. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto
 - c. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
 - d. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo)
 - e. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un dueño (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Anexo 2: Hoja de respuestas del test del zoo y de la búsqueda de la llave

TEST DEL MAPA DEL ZOO Versión 1

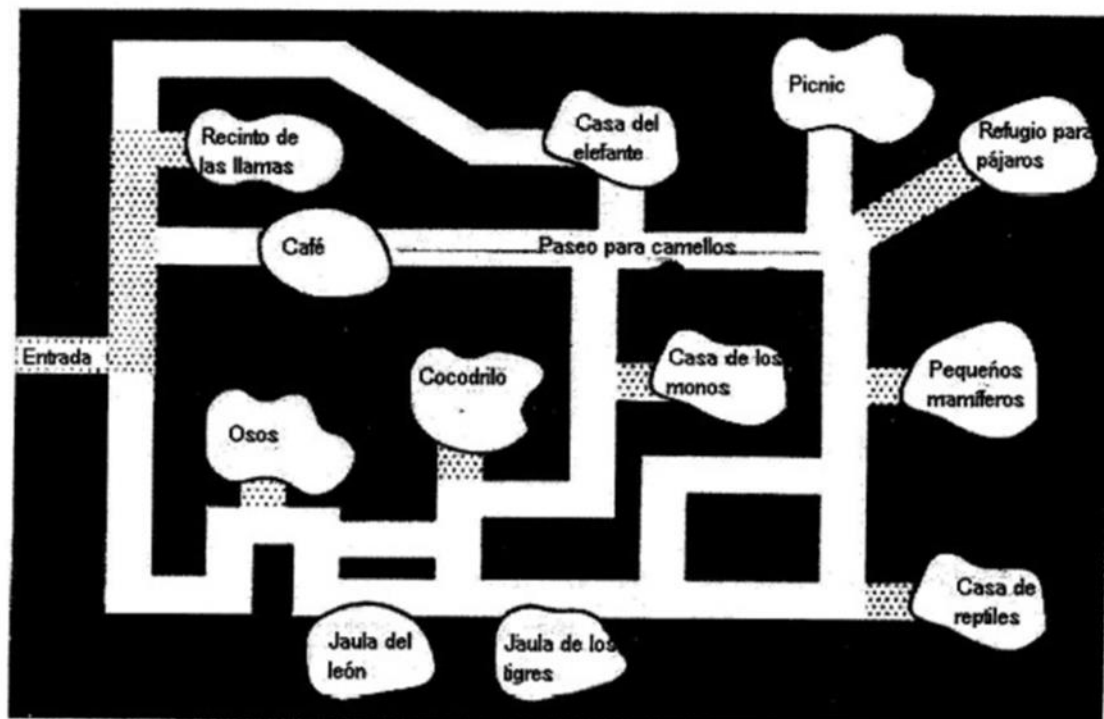
Reglas

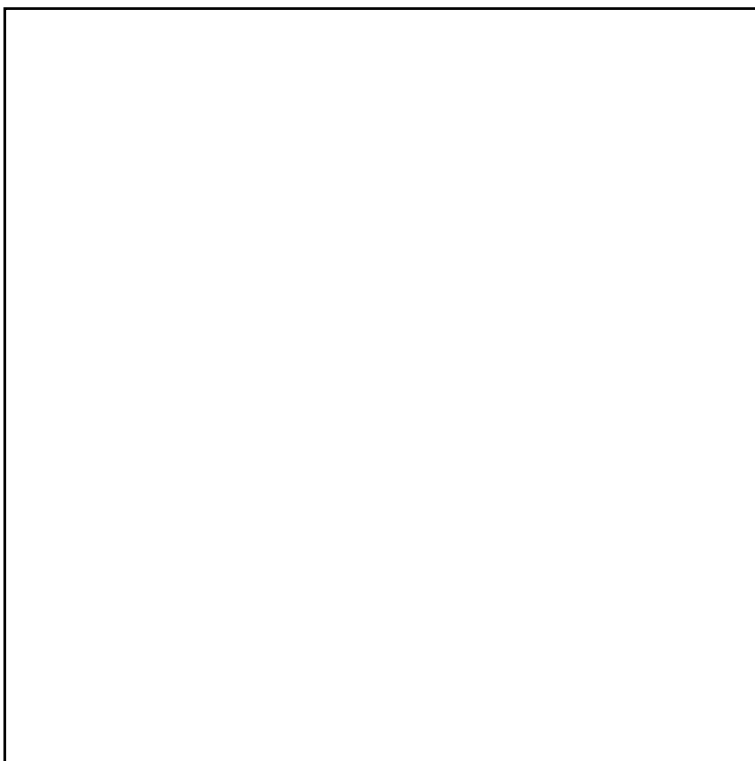
Imagina que vas de visita a un zoo.
Tú tarea consiste en planear una ruta
con el fin de visitar los siguientes
lugares (no necesariamente en este
orden):

- La casa del elefante
- La jaula del león
- El recinto de las llamas
- El café
- Los osos
- El refugio para pájaros

Cuando planees la ruta debes obedecer
las siguientes reglas:

- Empezar en la **entrada** y terminar en el **picnic**
- Usar los **caminos sombreados** tantas veces como quieras, pero los **no sombreados sólo una vez.**
- Pasar sólo **una vez** por el paseo para camellos.





Anexo 3: Instrucciones de las tareas de tiempo de reacción

Tarea de tiempo de reacción simple (TRS)

Durante la prueba aparecerá un círculo que cambio de posición en el sentido de las agujas del reloj. Su tarea consiste en pulsar la tecla S cuando detecte que ha saltado dos posiciones en lugar de una. Trate de responder de la manera más rápida posible, para ellos puede mantener un dedo en la tecla. Procure no pulsar la tecla más que para responder. Vamos a hacer algunos ensayos de prueba ¿Alguna pregunta? Cuando esté preparado pulse la tecla C para comenzar con los ensayos de prueba.

Tarea de tiempo de reacción múltiple (TRM)

Durante la prueba aparecerá un * en cuatro posiciones distintas de la pantalla. Su tarea consiste en pulsar las teclas S, F, J, o L dependiendo donde este situado el * en la pantalla. Trate de responder de la manera más rápida posible. Vamos a hacer algunos ensayos de prueba ¿Alguna pregunta? Cuando esté preparado pulse la tecla C para comentar con los ensayos de prueba.

Tarea de tiempo de reacción complejo (TRC)

Durante la prueba aparecerán conjuntos de tres números de la pantalla. Su tarea consiste en pulsar la tecla S cuando los tres números sean pares o los tres números sean impares. Trate de responder de la manera más rápida posible, para ello puede mantener un dedo en la tecla. Procure no pulsar la tecla más que para responder. Vamos a hacer algunos ensayos de prueba ¿Alguna pregunta? Cuando esté preparado pulse la tecla C para comenzar con los ensayos de prueba.

Anexo 4: Tareas de tiempo de reacción. Análisis descriptivo

En las siguientes tablas se resumen los estadísticos descriptivos para las puntuaciones registradas en las tareas de tiempo de reacción en cada minuto para cada una de ellas.

Tarea de tiempo de reacción simple

	Narcolepsia (n = 28)	Control (n = 28)
TRS – Aciertos		
Aciertos-1	4,85 ± 2,01	5,50 ± 2,56
Aciertos-2	5,86 ± 2,38	6,29 ± 1,92
Aciertos-3	5,89 ± 1,98	5,86 ± 2,06
Aciertos-4	5,50 ± 1,91	6,07 ± 1,43
Aciertos-5	5,54 ± 2,08	6,14 ± 1,97
TRS – Omisiones		
Omisiones-1	0,46 ± 1,07	0,11 ± 0,31
Omisiones-2	0,39 ± 0,78	0,11 ± 0,31
Omisiones-3	0,43 ± 0,74	0,07 ± 0,37
Omisiones-4	0,46 ± 0,99	0,21 ± 0,63
Omisiones-5	0,39 ± 0,91	0,21 ± 0,95
TRS – FP		
FP-1	1,36 ± 3,58	0,61 ± 0,87
FP-2	1,11 ± 4,13	0,25 ± 0,51
FP-3	1,07 ± 4,14	0,25 ± 0,64
FP-4	1,07 ± 4,32	0,25 ± 0,96
FP-5	1,46 ± 4,54	0,11 ± 0,31
TRS – TR Aciertos		
TR-1	748,79 ± 137,05	707,04 ± 107,66
TR-2	757,57 ± 142,99	700,39 ± 110,92
TR-3	744,89 ± 138,55	702,43 ± 104,63
TR-4	757,25 ± 146,74	704,75 ± 107,76
TR-5	774,89 ± 141,66	707,54 ± 103,39

FP:falsos positivos; TR: tiempo de respuesta

Tarea de tiempo de reacción múltiple

	Narcolepsia (n = 28)	Control (n = 28)
TRM – Aciertos		
Aciertos-1	36,14 ± 11,16	42,11 ± 5,50
Aciertos-2	40,46 ± 9,72	45,39 ± 3,79
Aciertos-3	42,50 ± 8,39	45,04 ± 2,89
Aciertos-4	40,89 ± 9,08	44,86 ± 4,15
Aciertos-5	41,21 ± 8,07	44,89 ± 3,62
TRM – Omisiones		
Omisiones-1	7,04 ± 7,61	2,61 ± 4,30
Omisiones-2	3,79 ± 7,23	1,04 ± 2,86
Omisiones-3	2,79 ± 6,05	0,89 ± 2,89
Omisiones-4	3,71 ± 7,50	1,39 ± 3,41
Omisiones-5	3,39 ± 6,37	1,11 ± 2,94
TRM – FP		
FP-1	4,79 ± 5,78	3,29 ± 2,69
FP-2	3,75 ± 5,77	1,50 ± 2,02
FP-3	2,54 ± 5,05	2,11 ± 1,68
FP-4	3,46 ± 4,29	1,82 ± 1,86
FP-5	3,39 ± 4,95	1,96 ± 1,85
TRM – TR Aciertos		
TR-1	576,46 ± 123,89	515,00 ± 95,22
TR-2	564,11 ± 110,89	468,71 ± 83,97
TR-3	562,29 ± 123,62	468,68 ± 77,69
TR-4	559,36 ± 120,38	485,68 ± 87,24
TR-5	565,46 ± 104,70	484,32 ± 75,88

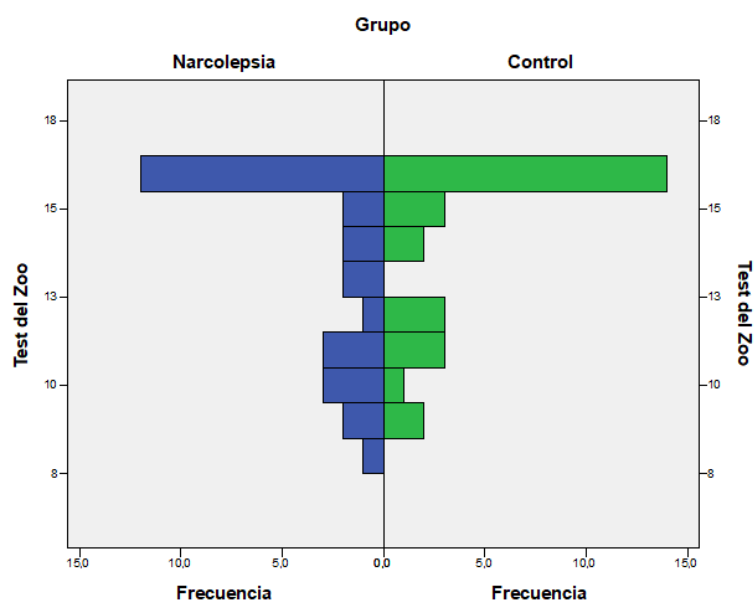
FP: falsos positivos; TR: Tiempo de respuesta

Tarea de tiempo de reacción complejo

	Narcolepsia (n = 28)	Control (n = 28)
TRC – Aciertos		
Aciertos-1	1,79 ± 1,42	2,57 ± 2,06
Aciertos-2	1,82 ± 1,49	3,21 ± 1,87
Aciertos-3	2,39 ± 2,00	2,93 ± 1,76
Aciertos-4	2,29 ± 1,88	3,07 ± 1,63
Aciertos-5	1,89 ± 1,98	2,71 ± 1,65
TRC – Omisiones		
Omisiones-1	3,39 ± 1,70	2,57 ± 1,81
Omisiones-2	4,11 ± 2,43	2,61 ± 2,23
Omisiones-3	2,93 ± 2,10	2,14 ± 1,90
Omisiones-4	3,89 ± 2,51	2,21 ± 1,68
Omisiones-5	3,64 ± 2,71	2,68 ± 1,49
TRC – FP		
FP-1	6,29 ± 9,10	6,50 ± 6,38
FP-2	5,50 ± 8,42	4,25 ± 4,04
FP-3	5,04 ± 8,70	3,96 ± 4,16
FP-4	4,82 ± 8,48	3,46 ± 4,40
FP-5	5,11 ± 7,52	3,25 ± 3,49
TRC – TR Aciertos		
TR-1	765,04 ± 207,16	726,88 ± 191,08
TR-2	783,29 ± 225,98	767,07 ± 197,08
TR-3	820,50 ± 256,57	821,42 ± 162,97
TR-4	789,00 ± 214,89	830,70 ± 197,10
TR-5	815,00 ± 218,94	820,85 ± 245,86

FP: falsos positivos; TR: tiempo de respuesta

Anexo 5: Histograma de las puntuaciones del test del zoo



Histograma de la distribución de las puntuaciones registradas en el test del zoo. La mayor parte de los sujetos de ambos grupos obtienen la puntuación máxima en el test. Esta medida no aporta información útil para discriminar entre grupos.